UNTESUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER LOKALEN NIEDRIG DOSIERTEN THROMBOLYTISCHEN THERAPIE MIT STREPTOKINASE UND UROKINASE AUF DAS GERINNUNGS- UND FIBRINOLYSESYSTEM

Werner Gegenfurtner

Diss
München

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0014

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER LOKALEN NIEDRIG DOSIERTEN THROMBOLYTISCHEN THERAPIE MIT STREPTOKINASE UND UROKINASE AUF DAS GERINNUNGS- UND FIBRINOLYSESYSTEM

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Gegenfurtner

aus

München

München 1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. Hess
Mitberichterstatter:	Professor Dr. N. Zöllner
Dekan:	Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meiner Mutter

Meiner Lehrerin, Frau Lechner

Mein Dank gilt

Herrn Professor Dr. med. H. Hess für die Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Anregungen und das Interesse, das er mir und dieser Arbeit jederzeit gewährte,

Herrn Dr. med. H. Rath für die große Unterstützung bei einem Teil der Untersuchungen und bei der Auswertung der Ergebnisse,

Frl. R. Sturm, Frl. C. Stiehler und Frau R. Reiser vom Gerinnungslabor der Med. Poliklinik München für die ausgezeichnete Assistenz bei vielen Untersuchungen und für die Einarbeitung in die gerinnungsphysiologischen Labormethoden

und schließlich meinem Freund, Herrn Dr. med. L. Engstler für die gute Zusammenarbeit im gesamten Verlauf der Untersuchung.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. EINLEITUNG 1

Ziel der Arbeit 2

II. ZUR PROBLEMATIK DER ARTERIELLEN VERSCHLUSS-KRANKHEIT

1. Definition 3
2. Ätiologie und Pathogenese 3
3. Morphologie und Thrombenentwicklung 6
4. Symptomatologie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit 7
5. Diagnostik und Therapie 9

III. ZUR PHYSIOLOGIE UND BIOCHEMIE DER FIBRINOLYSE

1. Definition und Funktion im Organismus 12
2. Physiologie und Biochemie der Fibrinolyse 12
   a) Aktivatoren der Fibrinolyse 13
   b) Inhibitoren der Fibrinolyse 16

IV. FIBRINOLYTISCHE THERAPIE MIT STREPTOKINASE UND UROKINASE

1. Prinzip der Thrombolyse 19
2. Systemische Lyse 19
   a) Methodik 19
   b) Nebenwirkungen und Kontraindikationen 21
3. Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie 22
   a) Methodik 23
   b) Nebenwirkungen und Kontraindikationen 24

V. PATIENTENGUT UND VERSUCHSPROGRAMM

1. Patientengut 25
2. Blutentnahmen 25

Seite

3. Versuchsprogramm 26

VI. METHODEN UND VERWENDETES MATERIAL

1. Plasmagewinnung 27
2. Streptokinase-Resistenztest (SKRT) 27
3. Bestimmung der Plasmathrombinzeit (PTZ) 30
4. Gravimetrische Fibrinogenbestimmung 31
5. Plasminogenbestimmung mittels Lasernephelometrie 32
6. Standardfibrinpapier-Lysebestimmung (SFPL) 34

VII. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE

1. Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie (=Lokale Katheterlyse) mit Streptokinase 39
   a) Durchführung und Ergebnisse 39
   b) Auswertung 45
2. Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit Urokinase 53
   a) Durchführung und Ergebnisse 53
   b) Auswertung 53
3. Systemische Thrombolyse mit Streptokinase 61
   a) Durchführung und Ergebnisse 61
   b) Auswertung 63

VIII. DISKUSSION

1. Methodenvergleich 70
2. Dosisabhängigkeit der Veränderungen 80
3. Abhängigkeit vom SKRT 83

IX. ZUSAMMENFASSUNG 86

X. LITERATURVERZEICHNIS 89

A B K Ü R Z U N G E N

FSP	=	Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte
IU	=	Internationale Einheiten (Units)
n	=	Anzahl
Plg	=	Plasminogen
PTZ	=	Plasmathrombinzeit
s	=	Standardabweichung
SFPL	=	Standardfibrinpapier-Lysebestimmung
SK	=	Streptokinase
SKRT	=	Streptokinase-Resistenztest
UK	=	Urokinase
VK	=	Variationskoeffizient
$\bar{x}$	=	arithmetischer Mittelwert

I. EINLEITUNG

Die Wiedereröffnung verschlossener Blutgefäße bei der arteriellen Verschlußkrankheit ist seit langer Zeit das Ziel vielfältiger Bemühungen sowohl der operativen, wie auch der konservativen Medizin.
Die konservative Medizin ging dabei verschiedene Wege:

- Die Ermittlung und Ausschaltung der Risikofaktoren mit dem Ziel, die Ausbreitung der Verschlußkrankheit zu verhindern und eine mögliche Selbstheilung des Organismus zu unterstützen.
- Die Verhinderung zusätzlicher Thrombenbildung durch Gabe von Antikoagulantien mit der Hoffnung auf Rekanalisation der Gefäße durch körpereigene Fibrinolyse.
- Die Rekanalisation verschlossener oder stenosierter Gefäßabschnitte mittels Katheter. Diese Entwicklung wurde eingeleitet durch die Arbeit von DOTTER und JUDKINS (16) und weiterentwickelt durch die Einführung von Ballonkatheter durch GRÜNTZIG. Die Gefäßdilatation, auch "Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)" genannt, ist heute ein wichtiger Bestandteil der Therapie obliterierter Gefäße.
- Die Therapie mit den eigentlichen Fibrinolytika zur Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse mit Verflüssigung entstandener Thromben. Es werden vor allem zwei Substanzen verwendet, nämlich Streptokinase (SK) und Urokinase (UK). Da es aber beim Einsatz der Fibrinolytika eine ganze Reihe ernsthafter Komplikationen gibt, schrecken viele Therapeuten vor deren Verwendung zurück, obwohl diese Behandlungsmöglichkeit seit etwa zwei Jahrzehnten bekannt ist.

Eine weitere Möglichkeit bietet die Kombination von Katheterrekanalisation und anschließender Lysetherapie, wie sie von MÜLLER-FAßBENDER und HESS (52) beschrieben wurde. Bei dieser Methode wird ca. zwei Wochen nach einer erfolgten Katheterrekanalisation, mit der die Oberfläche des Thrombus vergrößert werden soll, eine intravenöse Streptokinase-Therapie angeschlossen, um das thrombotische Material zu entfernen. Man wartete mit der Lysetherapie deshalb so lange, weil man sonst schwer stillbare

Blutungen aus dem Stichkanal befürchtete.
Ermutigt durch Berichte von RENTROP u. Mitarbeitern (56, 57, 58), die bei akutem Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris Streptokinase in niedriger Dosierung lokal intrakoronar applizierten und dabei keine Blutungskomplikationen beobachteten, begannen HESS und Mitarbeiter (38) im Februar 1980, verschlossene arterielle Gefäße der unteren Extremität mittels niedriger Dosen eines Fibrinolytikums, das über einen intraarteriellen Katheter in den Thrombus infiltriert wird, wieder zu eröffnen. Von Februar bis Dezember 1980 wurden 85 Patienten mit dieser Methode behandelt.

Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollen nun Veränderungen im Gerinnungssystem und im fibrinolytischen System bei der lokalen niedrig dosierten Thrombolyse mit SK und UK aufgezeigt werden und mit den Veränderungen in einer Patientengruppe verglichen werden, die mit einer systemischen Lysetherapie mit SK behandelt wurden.
Folgende Parameter wurden in dieser Untersuchung bestimmt:
- Streptokinase-Resistenztest (SKRT),
- Plasmathrombinzeit (PTZ),
- gravimetrische Fibrinogenbestimmung,
- lasernephelometrische Plasminogenbestimmung,
- Standardfibrinpapier-Lysebestimmung (SFPL) nach GOOSSENS.

Daneben wurden bei den Patienten noch bestimmt:
- die Thromboplastinzeit nach QUICK,
- die Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS,
- die Fibrinogenkonzentration, bestimmt mit einem Lasernephelometer,
- die Partielle Thromboplastinzeit (PTT).

Diese Ergebnisse wurden von ENGSTLER (18) in einer anderen Arbeit ausgewertet.

Speziell interessierten uns dabei folgende Fragen:
- Welche Veränderungen treten im Gerinnungs- und Fibrinolysesystem bei lokaler niedrig dosierter und systemischer Lysetherapie auf ?
- Ist nach 24 Stunden bereits wieder eine Normalisierung der Hämostase eingetreten bzw. wie stark ist die Hämostase noch gestört ?
- Welche Unterschiede gibt es hinsichtlich o. g. Parameter zwischen lokaler niedrig dosierter Thrombolyse mit SK und mit UK, sowie zwischen lokaler und systemischer Therapie ?
- Wie stark wird die Hämostase bei der lokalen niedrig dosierten Thrombolyse mit SK in Abhängigkeit von der SK - Dosis beeinträchtigt ?
- Gibt es Beziehungen zwischen Verschlußalter bzw. Lebensalter der Patienten und der Basisfibrinolyse, gemessen mit der SFPL ?
- Beeinflußt die Höhe der körpereigenen Antikörper gegen Streptokinase, meßbar durch den Streptokinase-Resistenztest, die Höhe der Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolysesystem nach lokaler SK-Lysetherapie ?

II. ZUR PROBLEMATIK DER ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT

1. Definition

Unter dem Begriff der arteriellen Verschlußkrankheit oder obliterierenden Angiopathie faßt man eine Vielzahl ätiologisch unterschiedlicher Prozesse zusammen, die zu Stenosierungen oder Verschlüssen von Arterien in verschiedenen Regionen des Körpers führen.

2. Ätiologie und Pathogenese

Obwohl die Ätiologie der arteriellen Verschlußkrankheit sehr vielfältig ist, hat die überwiegende Mehrzahl der Fälle eine Ursache, nämlich die obliterierende Arteriosklerose. Die

weiteren Ursachen arterieller Durchblutungsstörungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Ursachen arterieller Durchblutungsstörungen (nach BOLLINGER 11, 12)

Obliterierende Arteriosklerose
Embolische Verschlüsse
- Vorhofflimmern mit oder ohne Vitium cordis
- Myokardinfarkt (Wandthrombus)
- Aneurysmen (Loslösung von Thromben oder Thromusanteilen)
- Bakterielle Endokarditis
- Vorhofmyxome (Myxomteile als Emboli)
Thrombangitis obliterans
"Kollagenkrankheiten"
- Panarteriitis nodosa
- Lupus erythematodes
- Sklerodermie
- primär-chronische Polyarthritis
Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis, Polymyalgia rheumatica)
Takayasu - Syndrom
Amyloidose
Thrombozytose
Kryoglobulinämie
Kälteagglutinine
Traumata (auch stumpfe)
Iatrogene Ursachen
- intraarterielle Injektionen
- Angiitis nach Penicillintherapie
- Arterienpunktionen
- Tumorbestrahlung
Drogenabusus
Fibromuskuläre Hyperplasie
Zystische Adventitiadegeneration
Kompressionssyndrom der Arteria politea
Kongenital

Da der Arterienverschluß in den weitaus meisten Fällen einen Folgezustand der Arteriosklerose darstellt, soll im folgenden kurz auf diese Erkrankung eingegangen werden.
Die Ätiologie der Arteriosklerose ist noch ungeklärt, obwohl in den letzten Jahren intensive Forschungen auf diesem Gebiet betrieben wurden. Ein Problem spielt dabei die Tatsache, daß daß die ersten Veränderungen bereits Jahre oder Jahrzehnte vor den ersten Symptomen auftreten (ROSS 59). Gesichert ist, daß

die Inzidenz dieser Erkrankung mit dem Alter ansteigt. Man kann deshalb aber nicht von einer reinen Alterskrankheit sprechen, da unter bestimmten Umständen bereits Jugendliche und sogar Kinder erkranken. Eine Rolle für die Entstehung der Arteriosklerose spielen einige begünstigende Faktoren, so vor allem Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, besonders wenn er schlecht eingestellt ist, und inhalierendes Rauchen.
Da diese Risikofaktoren nicht zwangsläufig zur Erkrankung führen, und da bei nahen Verwandten die Konkordanz für das Auftreten der Arteriosklerose sehr hoch ist (bei eineiigen Zwillingen ca. 50 %), scheint auch eine innere Disposition, sowie eine erbliche Komponente vorzuliegen.

Bei der Pathogenese der obliterierenden Arteriopathie spielt nach HESS (29, 30) die Störung der Gefäßwand-Blut-Homöostase eine ursächliche Rolle, wobei der Thrombozytenreaktion eine Schlüsselfunktion zukommt.
Die Blutplättchen zeigen normalerweise keine Neigung zur Aggregation und zur Adhäsion an intaktem Endothel. Durch verschiedene Noxen, wie Homocystinämie (HARKER 25), Hypercholesterinämie (ROSS 60) und Endotoxine (GAYNOR 19) kommt es zur Ablösung von Endothelzellen aus dem Intimaverband. Gerät durch einen Endotheldefekt Kollagen direkt mit dem strömenden Blut in Kontakt, so haften augenblicklich und selektiv Thrombozyten an decken so den Defekt ab (HESS und FROST 36, BAUMGARTNER 5).
Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von HESS und Mitarbeitern (36, 37) an Kaninchen und Miniaturschweinen zeigten, daß Reize, mit denen Risikofaktoren der obliterierenden Angiopathie nachgeahmt wurden, bereits frühzeitig zu Thrombozytenadhäsionen auf scheinbar intaktem Endothel führten, was bei ungereizten Kontrolltieren nie auftrat.
Die anhaftenden Blutplättchen setzen nun hochaktive Substanzen frei, wie Serotonin, Adenosinphosphat, Thromboxan, und sie besitzen nach ROSS und GLOMSET (59, 61) auch einen Wirkstoff, der das Wachstum glatter Muskelzellen anregt. BAUMGARTNER (6) erklärt die Bildung eines initialen arteriosklerotischen Plaques als "überschießende Heilungsreaktion" durch glatte Muskelzellen

nach einer Endothelläsion.
Die Untersuchungen von HESS und Mitarbeitern (36, 37) zeigten ferner, daß bei nur kurzzeitigem Einwirken der atherogenen Reize die anhaftenden Thrombozyten in die Gefäßwand integriert würden und diese lichtoptisch noch unsichtbaren Veränderungen auf dem Endothel vollständig zurückgebildet würden. Eine längere Reizeinwirkung führte dagegen zur Instabilität des Gerinnungssystems und damit neben der Thrombozytenadhäsion zu zusätzlichen Fibrinniederschlägen (HESS 29), was dann als Mikroparietalthrombose die früheste lichtmikroskopisch sichtbare Veränderung der Arteriosklerose darstellt.

Einen anderen Ansatzpunkt zum Verständnis der Pathogenese geben BENDITT und BENDITT (8). Sie zeigten, daß Zellen eines arteriosklerotischen Plaques meist monoklonalen Ursprungs sind. Daraufhin postulierten sie, daß einzelne Muskelzellen in der Arterienwand durch Mutagene so verändert würden, daß sie wie ein Tumor zu wuchern beginnen.

3. Morphologie und Thrombenentwicklung

Wie entwickelt sich nun ein Arterienverschluß morphologisch ? Die erste Veränderung bei der obliterierenden Angiopathie ist eine Störung der physiologischen Wechselwirkungen zwischen Gefäßwand und Thrombozyten mit pathologischer Thrombozytenadhäsion (HESS 29, 36, 37). Diese Störung wiederum kann verursacht werden durch die bereits erwähnten Risikofaktoren, wie z. B. Hypercholesterinämie oder inhalierendes Rauchen. Die anhaftenden Blutplättchen setzen einen Faktor frei (ROSS u. GLOMSET 59, 61), der nach 1-3 Tagen glatte Muskelzellen zur Proliferation und Migration anregt. Im weiteren Verlauf kommt es zu Fibrinniederschlägen am Endothel mit Einschluß von Erythrozyten, also zur Mikroparietalthrombose. Aus dieser Mikroparietalthrombose kann sich nun in Abhängigkeit von den Strömungsverhältnissen des Blutes (BAUMGARTNER 5) und den Wechselwirkungen zwischen Gefäßwand und Blut (HESS 29) mehr oder weniger rasch ein größerer wandständiger Thrombus bilden.

Bei den übrigen, nichtarteriosklerotisch bedingten Obliterationen handelt es sich zumeist, mit Ausnahme der Embolien, um plötzliche Thrombosierung eines Restlumens bei bestehenden Endothelläsionen.

Die entstandenen Thromben organisieren sich nun in einem Zeitraum, der vor allem von der Größe des Gefäßes, von der Art des Gefäßes, ob arteriell oder venös und von den bestehenden Wandveränderungen abhängt. In arteriosklerotisch veränderten Arterien schreitet die Organisation des thrombotischen Materials nur langsam fort. Es bleibt deshalb thrombolytisch länger angreifbar als im venösen System (MARTIN 49).

Die Thromben selbst unterliegen einem Reifungsprozeß, in derem Verlauf sie einer Lysetherapie unterschiedlich zugänglich sind, wie von GOTTLOB und BLÜMEL (23) bereits 1968 festgestellt wurde. Ihre Untersuchungen zeigten, daß sich frische, noch nicht retrahierte Gerinnsel leicht lysieren lassen, da sie große Mengen Plasminogen (Plg) enthielten. Bei der Retraktion wird das im Thrombus enthaltene Serum und mit ihm auch das Plg ausgepreßt. Das Gerinnsel ist deshalb zu diesem Zeitpunkt für eine Thrombolyse nur sehr schlecht zugänglich.
Nach etwa zwei Tagen steigt durch zytologischen Zerfall im Thrombus und durch Diffusion von Plg aus dem Blut der Plg-Spiegel wieder an, um nach ein bis zwei Wochen erneut hohe Konzentrationen im Gerinnsel zu erreichen, wodurch eine Lysetherapie wieder erfolgversprechender wird.
Diese Phase wird schließlich mit der Organisation des Thrombus beendet. Danach steht kein lysierfähiges Material mehr zur Verfügung.

4. Symptomatologie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit

Die Symptomatik der Verschlußkrankheit ergibt sich aus der Lokalisation der Stenosen oder Obliterationen. So kommt es zum Beispiel bei Stenosen im Bereich der Koronargefäße zum Auftreten

von Angina pectoris bis hin zum Myokardinfarkt mit all seinen Komplikationen, im Bereich der Karotiden und der Arteria basilaris zu Schwindel, Kopfschmerz, transitorischen ischämischen Attacken bis zum Hirninfarkt mit Hemiparese. Verschlüsse der Mesenterialgefäße führen zu Angina abdominalis bzw. zur Darmgangrän mit Durchwanderungsperitonitis.

Hier möchte ich mich aber auf die klinischen Erscheinungen der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit beschränken.
Sie beginnt praktisch immer symptomfrei. Klinische Erscheinungen treten erst auf, wenn die Lichtung eines Gefäßes mindestens auf 50 % des Ausgangslumens vermindert ist (BOLLINGER 11).
Das häufigste Symptom, das die Patienten zum Arzt führt, ist die Claudicatio intermittens. Es handelt sich dabei in typischen Fällen um Schmerzen im Bereich der Unterschenkel und Füße, die nach einer bestimmten Gehstrecke auftreten und beim Stehenbleiben in wenigen Minuten verschwinden ("Schaufensterkrankheit"). Die Claudicatio-Erscheinungen kommen aber nicht nur im Unterschenkelbereich vor, sondern abhängig vom Sitz der Obliteration am Fuß (Befall der Unterschenkelarterien), an Oberschenkel und Gesäß (Bereich von Aorta und Arteria iliaca), oder auch an Unterarmen und Fingern (Arteria subclavia).

Reduziert sich die Durchblutung weiter, so treten schließlich Ruheschmerzen auf, die darauf hinweisen, daß die Blutzufuhr distal des Verschlusses den Erfordernissen des Stoffwechsels nicht mehr genügt. Es kommt zu einem Anstieg der anaeroben Glykolyse mit erhöhtem Anfall von Lactat und Pyruvat. Schließlich entwickelt sich eine lokale Azidose mit Gewebsnekrosen, dem letzten und schwersten Grad der arteriellen Durchblutungsstörung.
Nach FONTAINE wird die arterielle Verschlußkrankheit durch Anamnese und Inspektionsbefund in vier Stadien eingeteilt:

Stadium I : Keine klinische Symptomatik trotz bestehender Gefäßveränderungen. Blutstromvolumen reicht selbst für Belastungen aus.

Stadium II : Claudicatio intermittens, Einschränkung der Durchflußreserve.

Stadium III: Ruheschmerz, Restdurchblutung genügt nicht mehr dem Ruhebedarf, noch keine Nekrosen.

Stadium IV : Nekrosenbildung, Gangrän, Restdurchblutung reicht nicht mehr für den Gewebserhalt aus. Beginn der trophischen Störungen an Akren und Auflageflächen.

(nach HEBERER 27)

5. Diagnostik und Therapie

Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen bei der arteriellen Verschlußkrankheit sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Methoden zur Diagnostik arterieller Durchblutungsstörungen

Anamnese: v. a. Dauer, Art und Lokalisation der Beschwerden
Klinische Befunde:
- Inspektion: trophische Störungen, Nekrosen
- Palpation: Pulsstatus
- Auskultation der Gefäßstrecken: Strömungsgeräusche oft als erste Befunde
Untersuchungen, die über den Schweregrad der Durchblutungsstörung informieren:
- Ratschowsche Lagerungsprobe
- Laufbandergometer: Messung der freien Gehstrecke
- Akrale Oszillographie: mechanisch und elektronisch
- Ultraschall-Doppleruntersuchung: z. B. Mesung des poststenotischen Knöchelarteriendrucks
- Gewebsclearence radioaktiver Substanzen
- Venenverschlußplethysmographie
Untersuchungen zur exakten Lokalisation des Strombahnhindernisses:
- Arteriographie
Untersuchungen der Risikofaktoren:
- Blutdruckmessung: Hypertonie
- Laboruntersuchungen: - Blutbild: Polyglobulie
- Blutzucker: Diabetes mellitus
- Lipide: Hyperlipidämie
- Harnsäure
- EKG: z.B. Vorhofflimmern
- Röntgen-Thorax: Anhalt für Vitium cordis

Die therapeutischen Maßnahmen sind heute derart vielgestaltig, daß mehr als eine Auflistung der Möglichkeiten den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Primär lassen sich chirurgische und konservative bzw. wiederherstellende medizinische Maßnahmen unterscheiden.

Chirurgische Therapiemöglichkeiten:

- Embolektomie: Direkte Embolektomie oder Extraktion des Embolus mittels Fogarty-Katheter bei frischen embolischen Verschlüssen.
- Desobliteration (Thrombendarterektomie): Sie wird vor allem bei kurzstreckigen Verschlüssen im Bereich der Arteria iliaca angewandt.
- Plastische Erweiterungen mittels Venenstreifen oder Kunststoffpatch.
- Bypass-Operationen mittels Kunststoffprothese (v.a. im Bereich von Aorta oder Arteria iliaca) oder autologem Vena-saphena-magna-Transplantat (v.a. im femoro-poplitealen Bereich). Voraussetzung für eine Bypass-Operation ist die Durchgängigkeit wenigstens einer Unterschenkelarterie, da es sonst wegen des mangelhaften Durchflusses durch das Transplantat in fast allen Fällen zum Reverschluß kommt.
- Lumbale Sympathektomie: Diese Methode wird beim Verschluß der Unterschenkelarterien als eine der letzten chirurgischen Maßnahmen durchgeführt, um die Extremität zu erhalten.

(nach SERFLING 65 und HEBERER 27)

Internistische Therapiemöglichkeiten:

1. Maßnahmen zur Bekämpfung der Risikofaktoren, wie etwa Senkung eines bestehenden Hypertonus, Einstellung eines entgleisten Diabetes mellitus, Senkung eines erhöhten Lipidspiegels.
2. Maßnahemn bei Claudicatio intermittens oder akuter Verschlußsymptomatik:
   - Lagerung der betroffenen Extremität und Schutz vor Trauma (z.B. auch Hitze).
   - Heparinisierung bei akutem Verschluß, um fortschreitende Thrombosierung zu verhindern.

- Antikoagulantien vom Cumarintyp bei rezidivierenden arteriellen Embolien (z.B. Mitralvitium mit Vorhofflimmern).
- Thrombozytenaggregationshemmer (HESS 39, MONCADA 51, HARKER 26).
- Verbesserung der Fließfähigkeit des Blutes (HESS 34):
  -- Isovolämische Hämodilution bei hohem Hämatokrit
  -- Niedermolekulares Dextran bei Aggregation der Erythrozyten
  -- Pentoxifyllin bei gestörter Flexibilität der Erythrozyten (HESS 29)
  -- Schlangengifte (Arwin^{R}) zur Senkung eines erhöhten Fibrinogenspiegels
  -- u.U. Zytostatika bei Thrombozytosen oder Makroglobulinämie
- Fibrinolytische Therapie mit SK oder UK (wird in den Abschnitten III und IV näher besprochen)
- Physikalisches Training (Bewegungsübungen und Gehtraining) zur Verbesserung des Kollateralkreislaufes.

Die Gabe von Vasodilatantien bei der arteriellen Verschlußkrankheit ist sehr umstritten, da es häufig nach deren Verabreichung zu einer Verminderung der akralen Hautdurchblutung der betroffenen Extremität und damit zu einer drastischen Verschlechterung des Beschwerdebildes kommt. Dies dürfte zum einen darauf beruhen, daß in minderversorgten Gebieten die Arterien schon maximal weit gestellt sind und Vasodilatantien deshalb mehr an den gesunden Gefäßabschnitten angreifen. Dadurch kommt es zum Absinken des systemischen arteriellen Druckes und zu einer Verminderung der "Vis a tergo" im erkrankten Gebiet.
Zum anderen ist es nach LAMBERT (44) auf das Phänomen der Diversion (Hämometakinesie) zurückzuführen, wonach die vorhandene Blutmenge auf Kosten der akralen Bezirke vermehrt in die Muskulatur geleitet wird.

III. ZUR PHYSIOLOGIE UND BIOCHEMIE DER FIBRINOLYSE

1. Definition und Funktion im Organismus

Bei der Fibrinolyse handelt es sich um eine spezifische Spaltung und damit Verflüssigung von Fibringerinnseln in vivo und in vitro. Die Bezeichnung "Fibrinolyse" wurde von dem französischen Physiologen DASTRE 1983 für das schon früher beobachtete Phänomen geprägt, daß Blut in vitro zwar rasch gerinnt, sich bald aber wieder verflüssigt.
Im Organismus spielt die Fibrinolyse eine Rolle bei der Gerinnselauflösung bei Blutgerinnungsvorgängen (Thrombolyse), bei der Auflösung von Fibrinabscheidungen im Rahmen von exsudativ-entzündlichen Vorgängen (z.B. fibrinöse Perikartis oder Pleuritis), sowie bei der Wundheilung, indem sie die Fibrinstrukturen spaltet, die eine Wunde primär verschließen, und so den Fibroblasten des Granulationsgewebes den Weg bahnt, auf dem sie in die Wunde einsprossen.
Weiter dient die Fibrinolyse dazu, den Sekretfluß in ableitenden Röhrensystemen zu sichern. Deshalb findet man in verschiedenen Körperflüssigkeiten, wie Speichel, Tränenflüssigkeit, Urin, Muttermilch und Sperma hohe fibrinolytische Aktivitäten.

2. Physiologie und Biochemie der Fibrinolyse

Die Fibrinolyse stellt einen komplexen Vorgang dar, der in seinem Ablauf Ähnlichkeiten mit dem plasmatischen Gerinnungssystem aufweist. Wie das Gerinnungssystem an Thrombin, so ist auch die fibrinolytische Aktivität an ein proteolytisch wirkendes Enzym gebunden, nämlich das Plasmin (Fibrinolysin), das über mehrere Zwischenschritte (ASTRUP 3) aus einer im Körper zirkulierenden inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen (Plg, Profibrinolysin) gebildet wird.

Plasmin bewirkt durch Spaltung einiger weniger Peptidbindungen

die Hydrolyse von Fibrinpolymeren zu den sogenannten Fibrinspaltprodukten (FSP), die nach ihrem Molekulargewicht in die Fragmente X, Y, D und E unterschieden werden. Diese Spaltprodukte hemmen ihrerseits den Polymerisationsvorgang der Fibrinmonomere und werden deshalb als Antithrombin VI zu den physiologischen Inhibitoren der Blutgerinnung gezählt (ABDULLA 1). Die proteolytische Wirkung von Plasmin ist nicht spezifisch auf Fibrin beschränkt. In genügend hoher Aktivität greift es auch Fibrinogen, die Faktoren V und VIII der Blutgerinnung, sowie verschiedene Serumproteine an (KOLLER 43, RASCHE 54, THYM 72).

Um im Körper ein Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und -auflösung aufrechtzuerhalten und überschießende Reaktionen zu vermeiden, wird das fibrinolytische System durch eine Reihe aktivierender und inhibierender Faktoren geregelt, die ihrerseits eng mit dem Gerinnungssystem verbunden sind.

a) Aktivatoren der Fibrinolyse

Die Bildung von Plasmin kann prinzipiell durch endogene, wie auch durch exogene Faktoren erfolgen, ähnlich der Einleitung der Blutgerinnung.

Die endogene Aktivierung erfolgt über Gewebe-Aktivatoren, die in unterschiedlichem Ausmaß in den verschiedenen Körperorganen vorkommen. In hoher Konzentration findet man sie in Uterus, Ovarien, Plazenta, Nieren, Nebennieren, Lungen und Schilddrüse, ferner in kapillären Systemen, wie Milchgängen, Tränengängen, ableitenden Harnwegen und Samengängen. In geringerem Maße kommt der Aktivator auch in Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten vor.
Die pathophysiologisch-klinische Bedeutung der Gewebs-Aktivatoren liegt darin, daß bei operativen Eingriffen in Organen mit hoher Aktivatorkonzentration die Gefahr hyperfibrinolytischer Blutungen verstärkt ist.

Therapeutisches Interesse fand bisher nur ein in der Niere gebildeter (BERNIK 9) Gewebs-Aktivator, die Urokinase (UK). Weil damit auch in unserer Untersuchung Patienten behandelt wurden, möchte ich etwas näher auf diese Substanz eingehen.
UK wurde 1947 von MACFARLANE und PILLING (45) entdeckt und 1952 von SOBEL und Mitarbeitern (69) als Fibrinolyseaktivator erkannt. Der Stoff läßt sich in allen Strukturen der Niere nachweisen. Die physiologische Aufgabe von UK besteht darin, glomeruläre Kapillaren und die gesamten ableitenden Harnwege frei von Fibringerinnseln zu halten. Die Hemmung der UK durch Fibrinolyseinhibitoren bei Patienten mit Verbrauchskoagulopathie führt in hohem Prozentsatz zu Nierenrindennekrosen infolge kapillärer Thrombenbildung (MCKAY 50).
In der Therapie besitzt die UK gegenüber dem am häufigsten verwendeten Fibrinolytikum, der Streptokinase (SK), den Vorteil, daß UK ein körpereigener Stoff ist, der auch über längere Zeit ohne die Gefahr der Sensibilisierung verabreicht werden kann, und daß sie andererseits direkt Plg in Plasmin umwandelt, ohne Zwischenschritt über einen Plg-Aktivator-Komplex. Die therapeutischen Anwendungen der Fibrinolytika und ihre Nebenwirkungen werden im nächsten Abschnitt ausführlicher behandelt.
Der entscheidende Nachteil von UK liegt in der relativ aufwendigen technischen Gewinnung der Substanz aus menschlichem Urin und den damit verbundenen hohen Kosten. So muß man bei einer systemischen Lysebehandlung mit UK in einer von ANDRASSY (2) vorgeschlagenen Dosierung von 1 Million IU pro Tag allein für das Medikament ca. 1300 DM täglich aufwenden.

Während die Gewebe-Aktivatoren und UK relativ stabil sind, handelt es sich bei dem Blut-Aktivator um einen labilen Stoff, der nur in geringen Mengen im Blut vorhanden ist (WITT 75). Dagegen findet man in hoher Konzentration einen stabilen, inaktiven Proaktivator, der spontan (STAMM 71), durch den aktivierten Faktor XIII der Blutgerinnung (= Hagemann-Faktor), durch verschiedene Proteasen oder durch Staphylokinasen bzw. Streptokinasen zum Aktivator umgewandelt wird (HEIMBURGER 28).

Nach Ansicht zahlreicher Autoren (KLINE u. FISHMAN 42, MÜLLERTZ 53, SHERRY 67) ist dieser Proaktivator identisch mit humanem Plg, wobei es sich nur um verschieden lokalisierte Eigenschaften auf ein und demselben Molekül handelt. Dieses nach HEIMBURGER und SCHWICK (64) auch als Proaktivator-Plg bezeichnete Molekül stellt den wichtigsten Reaktionspartner für SK dar, dem wichtigsten klinisch-therapeutischen Aktivator der Fibrinolyse.

SK ist ein Stoffwechselprodukt beta-hämolysierender Streptokokken, die physiologischerweise im Organismus nicht vorkommen. Als Ausdruck abgelaufener Streptokokken-Infektionen finden sich jedoch bei fast allen Erwachsenen unterschiedlich hohe Antikörperspiegel gegen SK.

Die Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch SK erfolgt in zwei Schritten (MÜLLERTZ 53):
SK verbindet sich mit dem Proaktivator-Plg zu einem äquimolaren Komplex, der den eigentlichen Aktivator darstellt. Diese Reaktion läuft in der Kinetik ähnlich dem Massenwirkungsgesetz ab (MARTIN 48). Im zweiten Schritt katalysiert dieser Aktivator nach dem Prinzip einer limitierten Proteolyse die Umwandlung von Plg zu Plasmin (BLATT et al. 10).
Diese prospektive Potenz des humanen Plg's, sich sowohl in Aktivator, wie auch in Plasmin umzuwandeln, scheint artspezifisch zu sein, da sie dem Plg vieler Tierarten fehlt. Dies führte zu der oben erwähnten Bezeichnung "Proaktivator-Plg" für humanes Plg durch SCHWICK und HEIMBURGER (64).
SK vermag aber auch direkt Plasmin zu einem Plasmin-SK-Komplex zu verbinden, der unter Verlust der fibrinolytischen Aktivität des Plasmins als Aktivator ebenso wirksam ist, wie der Proaktivator-Plg-SK-Komplex (SCHWICK u. HEIMBURGER 64). Tabelle 3 soll die unterschiedlichen Aktivierungsmöglichkeiten kurz zusammenfassend darstellen.

Außer den oben genannten, sind noch eine Anzahl weiterer Faktoren imstande, die Fibrinolyse zu aktivieren. Neben einzelnen Pharmaka, wie Heparin, Heparinoiden, Nikotinsäure und Sulfonyl-

harnstoffen auch Allergene, Pyrogene, Schock und Stress (VINAZZER 74). Die Aktivierungsweise ist jedoch noch größtenteils ungeklärt.

Tabelle 3: Aktivierungsmöglichkeiten des fibrinolytischen Systems durch SK (modifiziert nach THYM 72)

	Proaktivator-Plg	Plasmin
Streptokinase (SK)	Proaktivator-Plg-SK-Komplex (= Aktivator)	Plasmin-SK-Komplex (= Aktivator)
Proaktivator-Plg-SK-Komplex	Plasmin	
Plasmin-SK-Komplex	Plasmin	

b) Inhibitoren der Fibrinolyse

Unter den Inhibitoren lassen sich zwei große Gruppen unterscheiden, die sogenannten Antiaktivatoren, welche bereits die Aktivierung von Plg und dessen Umwandlung zu Plasmin hemmen, andererseits die Antifibrinolysine, welche die Wirkung von Plasmin hemmen (KOLLER 43).

Obwohl von verschiedenen Seiten körpereigene Antiaktivatoren vermutet und zum Teil auch bereits isoliert wurden (HEDNER, zit. nach HEIMBURGER 28), haben bisher nur einige synthetische Antifibrinolytika therapeutische Bedeutung gewonnen. Dabei handelt es sich um Epsilon-Aminocapronsäure (EACA), para-Aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCHA) und para-Aminobenzoesäure (PAMBA).

Sie hemmen, wie bereits erwähnt, in niedrigen Konzentrationen die Aktivierung von Plg, während in höheren Konzentrationen auch

Plasmin, und zwar spezifisch die Wirkung auf Fibrin gehemmt wird (BAUMGARTEN 4). Die Wirkung auf Plasmin wird so erklärt, daß diese Inhibitoren mit Fibrinogen reagieren, wobei ein abnormes Fibrin entsteht, oder mit dem Fibrinmonomer, so daß es durch Plasmin nicht mehr angegriffen werden kann (MARKWARDT 47). Das Gerinnungssystem wird von diesen Stoffen nicht beeinflußt.

Bei den Antifibrinolysinen bzw. Antiplasminen unterscheiden sich progressiv wirkende, vor allem das Alpha-1-Antitrypsin, welches Plasmin irreversibel hemmt, und das schwächer wirksame Antithrombin III von den rasch wirkenden, reversibel bindenden, nämlich das Alpha-2-Makroglobulin und der C-1-Inaktivator (ABDULLA 1, KOLLER 43). Die enge Verbindung des Fibrinolysesystems mit dem fibrinbildenden System läßt sich auch damit erneut belegen, daß einige Inhibitoren (Antithrombin III, Alpha-2-Makroglobulin und C-1-Inhibitor) konzentrationsabhängig auch Faktoren des Gerinnungssystems hemmen (JAENECKE 40, ABDULLA 1).

Die aus Rinderlungen isolierten polyvalenten Aprotinine (z.B. Trasylol^{R}) wirken ebenfalls als Inhibitoren der Fibrinolyse. Sie besitzen ein breites Wirkspektrum, da sie außer Plasmin auch das Kallikrein-, Kininsystem, sowie Chymotrypsin und Trypsin hemmen. Sie wirken dadurch nach MARKWARDT (47) sowohl als Antiplasmine, wie auch als Antiaktivatoren.

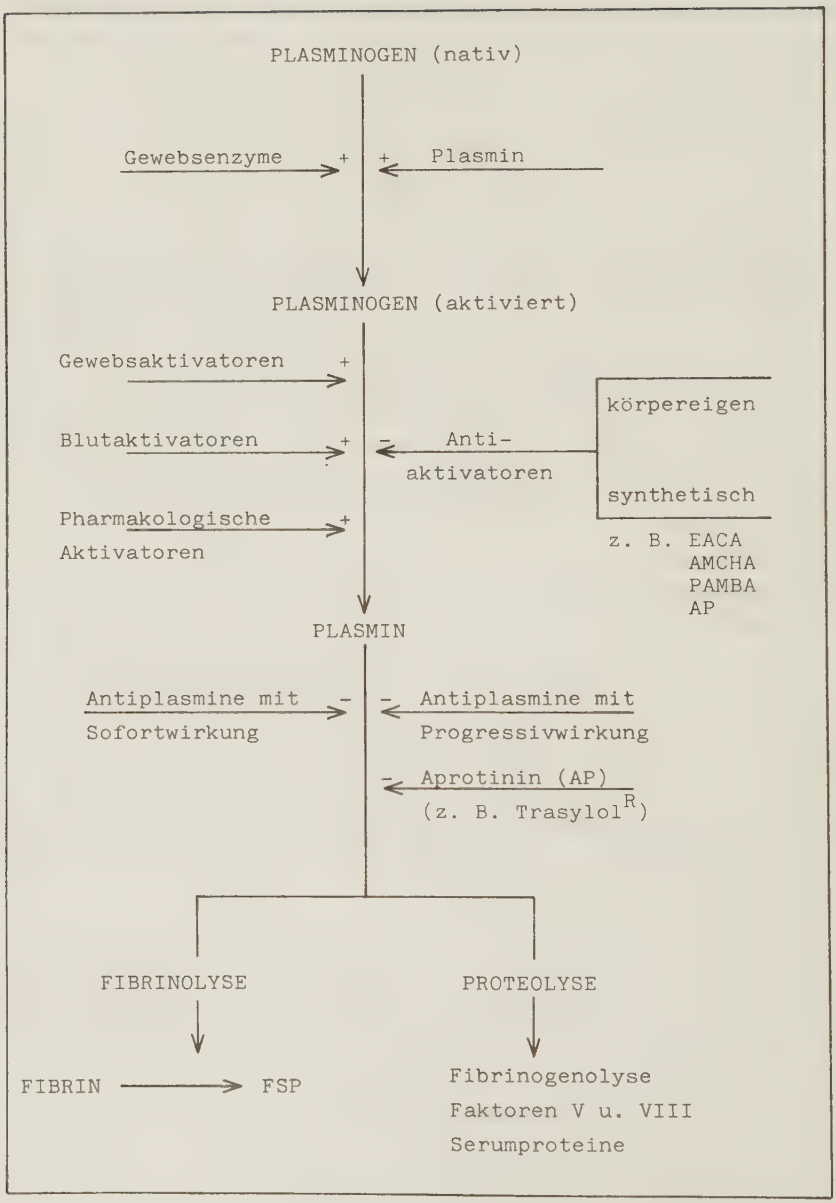
Ein zusammenfassendes Schema über die Mechanismen des fibrinolytischen Systems ist in Abbildung 1 dargestellt (modifiziert nach ASTRUP 3, ABDULLA 1, THYM 72).

Abbildung 1: Mechanimus der Fibrinolyse, mit Aktivatoren und Inhibitoren (mod. nach ASTRUP 3, ABDULLA 1, THYM 72)

Legende:

EACA:	Epsilon-Aminocapronsäure
AMCHA:	Para-Aminomethylcyclohexancarbonsäure
PAMBA:	Para-Aminobenzoesäure
AP:	Aprotinin
FSP:	Fibrinspaltprodukte

Abbildung 1


PLASMINOGEN (nativ)
Gewebsenzyme
+
+
Plasmin
PLASMINOGEN (aktiviert)
Gewebsaktivatoren
+
Blutaktivatoren
+
Pharmakologische
Aktivatoren
+
−
Anti-
aktivatoren
körpereigen
synthetisch
z. B. EACA
AMCHA
PAMBA
AP
PLASMIN
Antiplasmine mit
Sofortwirkung
−
−
Antiplasmine mit
Progressivwirkung
−
Aprotinin (AP)
(z. B. Trasylol R)
FIBRINOLYSE
PROTEOLYSE
FIBRIN
FSP
Fibrinogenolyse
Faktoren V u. VIII
Serumproteine

IV. FIBRINOLYTISCHE THERAPIE MIT STREPTOKINASE UND UROKINASE

1. Prinzip der Thrombolyse

Die Thrombolyse durch SK und UK erfolgt auf zwei Wegen (HESS 31):

1. Durch Aktivierung des im Blutstrom zirkulierenden Plg's, wobei das entstehende Plasmin den Thrombus von außen her andaut (exogene Lyse) oder
2. durch Diffusion von SK oder UK in den Thrombus und Aktivierung des dort angereicherten (nach GOTTLOB u. BLÜMEL 23) Plg's mit nachfolgender Auflösung von innen her (endogene Lyse).

Die Diffusion in den Thrombus wurde für SK mit Jod^{131}-markierter Substanz durch GROSS (24) nachgewiesen. Da jedoch die dem Blutstrom zugewandte Oberfläche des Gerinnsels sehr klein im Vergleich zu dessen Volumen ist, dürfte die endogene Lyse den entscheidenden Vorgang der Thrombolyse darstellen.

Daneben müssen einige bei der Aktivierung der Fibrinolyse auftretende Sekundäreffekte als klinisch relevant angesehen werden, so etwa die Abnahme der Blutviskosität durch Erniedrigung des Fibrinogenspiegels, die ausgeprägte Gerinnungshemmung durch die entstehenden Fibrinogenspaltprodukte oder auch die Hemmung der Thrombozytenaggregation (JAENECKE 40). Diese Phänomene dürften vor allem zu Beginn einer Lysebehandlung eine Therapeutische Rolle spielen und etwa bei Anwendung nach einem frischen Myokardinfarkt zur Verringerung bzw. Eingrenzung des Nekroseareals beitragen (SCHMUTZLER e. a. 63).

2. Systemische Lyse

a) Methodik

Über die verschiedenen Indikationen für eine systemische Lysetherapie und die jeweils verwendete SK-Dosis gibt es eine Reihe von Übersichten in der Literatur (vergl. JAENECKE 40, HESS 31, 33, SHARMA e. a. 66).

Diese Arbeit soll sich deshalb auf die Behandlung arterieller und venöser Verschlüsse im Extremitätenbereich beschränken. Eine Standarddosierung ist möglich. Dabei werden 250.000 IU SK in 50 ml physiologischer NaCl-Lösung innerhalb der ersten 30 Minuten infundiert, anschließend 100.000 IU stündlich in einer Dauerinfusion (z. B. 750.000 IU SK in 500 ml Haemaccel^{R}).

Die Überwachung der Therapie erfolgt durch Bestimmung der Plasmathrombinzeit 1-2 mal täglich. Um einen ausreichenden fibrinolytischen und antikoagulatorischen Effekt zu erzielen, sollte sie nach einem starken Anstieg (über 2 Minuten) während der ersten acht Stunden, im Verlauf der Behandlung das 2-4 fache der Norm betragen (nach JAENECKE 40).
Eine Erhöhung der Thrombinzeit im Verlauf der Behandlung spricht für eine verstärkte Plasminämie und damit ein erhöhtes Blutungsrisiko. Dies begegnet man mit einer verstärkten SK-Zufuhr, wodurch aus Plg vermehrt Aktivator und weniger Plasmin gebildet wird.
Normalisiert sich die Thrombinzeit, so ist dies ein Anzeichen dafür, daß aus Plg fast nur Aktivator und entsprechend wenig Plasmin gebildet wird, wodurch die Fibrinolyse sistiert und ein erhöhtes Rethrombosierungsrisiko besteht. Deshalb erniedrigt man in diesen Fällen die infundierte SK-Dosis oder leitet eine gleichzeitige Heparinisierung des Patienten ein.

Da es für die Therapie wichtig ist, daß der SK-Spiegel im Plasma stets über der Konzentration der zirkulierenden Antikörper gegen SK liegt, kann man die Initialdosis und die weiteren SK-Gaben nach der Bestimmung des Antistreptokinase-Titers durch den Streptokinase-Resistenztest (SKRT) variieren. Dadurch kann man die Therapie auf den Einzelfall abstimmen und einen möglichst lange anhaltenden fibrinolytischen und antikoagulatorischen Effekt erzielen.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Erfolg und kann maximal 5 - 7 Tage durchgeführt werden. Bei nicht ausreichendem Erfolg kann man noch eine Lysebehandlung mit UK anschließen.

Bei einer Lysetherapie mit UK wird von ANDRASSY und RITZ (2) folgende Dosierung empfohlen: Initialdosis 100.000 IU UK in den ersten 30 Minuten, als Erhaltungsdosis 40.000 IU stündlich.

b) Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die wichtigste Nebenwirkung der thrombolytischen Therapie ist die Blutung. Die Gefahr ihres Auftretens steigt mit der Dauer der Behandlung. Dabei kommt es häufig zu Blutungen in Operationsgebieten, im Magen-Darm-Trakt und auch im ZNS (HESS 31, DEUTSCH 15). Als gefährlichste Komplikation darf man wohl den anaphylaktischen Schock ansprechen, der aber zu den Seltenheiten gehört. Dagegen sind Allgemeinerscheinungen, die sich aus dem Antigencharakter der SK ergeben häufiger oder auch regelmäßig anzutreffen: Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Schweißausbruch, Pulsanstieg, Beschleunigung der Atmung, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Urtikaria, Flush, Schmerzen entlang der Gefäße, Rücken-, Oberbauch-, Gelenkschmerzen und Diarrhoe (nach DEUTSCH 15). Ferner beobachtet man Fermentanstiege von GOT und GPT, sowie Verschleppung von Thrombenmaterial nach zentral (z. B. Lungenembolie bei Bein- oder Beckenvenenthrombose) oder nach peripher (z. B. Embolisierung im Endstromgebiet bei arteriellen Thromben im großen Kreislauf) und eine zeitweilige Hyperkoagulabilität im Anschluß an die Lyse (JAENECKE 40).

Aus diesen Nebenwirkungen ergeben sich auch die Kontraindikationen für eine systemische Lysebehandlung. Sie sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4: Kontraindikationen der systemischen Thrombolyse (nach JAENECKE 40, HESS 32, 33, 35)

Absolute Kontraindikationen:

- frische oder kurz zurückliegende Blutungen
- hämorrhagische Diathese
- Hypertonus (über 105 mmHg diastolisch)
- Streptokokkensepsis
- Endocarditis lenta
- relativ frischer cerebraler Insult
- weniger als 7 Tage nach einer Operation
- Magen-, Darm-, Bronchialcarcinom
- Colitis ulcerosa
- Magen-Darm-Ulcera
- Glomerulonephritis, Pankreatitis
- sehr hoher Antistreptokinasetiter (nur bei SK-Lyse)

Relative Kontraindikationen:

- Streptokinasebehandlung vor weniger als 3 Monaten
- frische Lungentuberkulose
- höheres Alter (über 75 Jahre)
- Schwangerschaft
- laufende antikoagulatorische Behandlung

3. Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie

Von RENTROP und Mitarbeitern wurde erstmals 1979 (58) und 1980 (56) über eine lokale niedrig dosierte Streptokinase-applikation mittels Koronarkatheter bei frischem Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris berichtet.
HESS u. Mitarbeiter (38) übertrugen diese lokale Lysebehandlung mit geänderter Methodik auf die Therapie arterieller Verschlüsse der unteren Extremität. Dabei wurden sie von folgenden Gedanken geleitet:
1. Da die endogene Lyse (siehe Abschnitt III) offenbar größere Bedeutung besitzt als die exogene, ist es wichtig, möglichst viel SK in den Thrombus zu applizieren.
2. Die systemische Lyse ist durch ihre Vielzahl von Nebenwirkungen und Kontraindikationen nur für einen recht begrenzten Patientenkreis anwendbar. Durch Reduzierung der Dosis könnte die Indikationsstellung erweitert und ein größerer Kreis von Patienten erfaßt werden.

3. Da sich thrombotische Verschlüsse meist auf ältere arteriosklerotische Veränderungen auflagern, ist nach der Thrombolyse immer mit dem Zurückbleiben einer oder mehrerer Gefäßstenosierungen zu rechnen. Diese Stenosen können bei einer lokalen Lysebehandlung in gleicher Sitzung durch Katheterdilatation beseitigt werden.

a) Methodik (nach HESS u. Mitarb. 38)

Nach Lokalanästhesie wird bei dem Patienten unter sterilen Kautelen die Arteria femoralis communis der betroffenen Seite in Richtung auf den Verschluß punktiert und über einen Führungsdraht ein Grüntzig-Dilatationskatheter eingeführt. Durch Kontrastmittelgabe wird unter einem Bildwandler der Beginn des Verschlusses ermittelt und markiert. Nun wird durch den Katheter der Führungsdraht mit einem flexiblen Ende ca. 1 cm in den Thrombus vorgeschoben. Anschließend schiebt man über den Führungsdraht den Katheter in den Thrombus vor. Der Draht wird entfernt und unter langsamen Zurückziehen des Katheters werden 1000 - 3000 IU SK oder UK appliziert (verdünnt mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1000 IU pro ml Flüssigkeit). Nun läßt man das Fibrinolytikum 5 - 10 Minuten einwirken. Der Führungsdraht wird erneut in das Obturat geschoben, wobei man versucht, etwas weiter vorzudringen. Auf diese Weise durchdringt man schrittweise den Thrombus und löst sämtliches lysierfähiges Material auf.

Nachdem man distal wieder ein freies Gefäßlumen erreicht hat, werden durch Kontrastmittelinjektion etwaige Stenosen festgehalten und sofort mit dem Ballonkatheter dilatiert. Kommt es im Anschluß zu einer Rethrombosierung, so plaziert man die Katheterspitze an dessen Beginn und infundiert so lange SK in einer Dosierung von 1000 IU pro Minute, bis die Strombahn wieder frei durchgängig ist. Zuletzt wird mit einem Serienangiogramm das erzielte Ergebnis dokumentiert. Zur Prophylaxe eines Wiederverschlusses erhalten die Patienten einen Thrombozytenaggregationshemmer möglichst ab einem Tag vor dem Eingriff. Nur bei Patienten mit Embolieneigung wird nach der Lysebehandlung eine Antikoagulation mit Cumarinderivaten eingeleitet.

b) Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Folgende Nebenwirkungen und Komplikationen wurden bei diesen ersten 85 lokalen Lysebehandlungen beobachtet (HESS 32):
In etwa 9 % Makroembolien, davon in einem Fall mit wesentlicher, in einem weiteren Fall mit geringer Verschlechterung der Ischämiebeschwerden. Die restlichen embolischen Verschlüsse konnten wieder zur Auflösung gebracht werden. In ca. 15 % der Fälle kam es zu Mikroembolien durch verschlepptes Thrombenmaterial, die sich jedoch in allen Fällen bis zum nächsten Morgen aufgelöst hatten. In 1,5 % der Fälle kam es zu größeren Hämatomen an der Arterienpunktionsstelle, in einem Fall zu einer leichten Nachblutung aus der Punktionsstelle. Ob der Tod eines Patienten, der nach einer komplikationslos verlaufenen lokalen Thrombolyse eines Femoro-poplitea-Verschlusses mit den Symptomen eines dissezierenden Bauchaortenaneurysmas verstarb, der lokalen Lysebehandlung angelastet werden muß, ist fraglich.
Allgemeinreaktionen, wie Fieber und Krankheitsgefühl, traten nie auf.

Da die Nebenwirkungen bei lokaler niedrig dosierter Thrombolyse geringer an Zahl und Intensität zu sein scheinen als bei systemischer Lysebehandlung in der üblichen hohen Dosierung, kann wahrscheinlich die Zahl der Kontraindikationen gegenüber der systemischen Behandlung einschränkt und der Kreis der Patienten für eine lokale Thrombolyse gegenüber der systemischen Lyse erweitert werden. Es ist sicher noch verfrüht, hier ein abschließendes Urteil zu fällen. Nach HESS (38) werden aber Blutungsübel oder bekannte Blutungsquellen (Magen-, Darm-Ulcera, Blutungen der ableitenden Harnwege) und Zustände, die ein hohes Risiko für cerebrale Blutungen beinhalten, Kontraindikationen auch für eine niedrig dosierte Thrombolyse bleiben, weil hier auch diskrete systemische Lyse-Effekte gefährlich werden können.

V. PATIENTENGUT UND VERSUCHSPROGRAMM

1. Patientengut

Im Zeitraum zwischen Februar und Dezember 1980 wurden 85 Patienten mit einem arteriellen Gefäßverschluß der unteren Extremität einer lokalen niedrig dosierten thrombolytischen Therapie mit SK oder UK (in zehn Fällen) unterzogen. Das Alter der Patienten lag zwischen 14 und 89 Jahren. Die Verschlußdauer, die anamnestisch nach dem Auftreten einer Claudicatio-Symptomatik oder deren plötzlicher Verschlechterung festgelegt wurde, betrug wenige Tage bis 1 Jahr. In einem Fall war der Verschluß nach einer Katheterdilatation eingetreten und deshalb erst eine Stunde alt. Es wurden Patienten der Stadien II b bis IV nach FONTAINE behandelt.

In der Zeit von Juni bis Dezember 1980 wurde bei 13 Patienten mit arteriellen Verschlüssen im Extremitätenbereich oder mit Bein-, Beckenvenenthrombosen bzw. einer Armvenenthrombose eine systemische Lysetherapie mit SK durchgeführt.

2. Blutentnahmen

Bei der Patientengruppe mit lokaler Lysetherapie wurden 1 - 2 Tage vor der Behandlung, sowie unmittelbar nach deren Beendigung (die Lysedauer betrug durchschnittlich 2 Stunden) und 24 Stunden später jeweils 40 ml Blut abgenommen.
Bei den Patienten mit systemischer Lysebehandlung nahm man ebenfalls 1 - 2 Tage vor Beginn der Therapie, sowie 4 Stunden und 24 Stunden nach Lyseeinleitung je 40 ml Blut ab. Anschließend erfolgten hier weiterhin tägliche Bestimmungen von Plasmathrombinzeit (PTZ) und Fibrinogenkonzentration bis einige Tage über das Behandlungsende hinaus.

Das Blut wurde mit einer Ausnahme jeweils durch Venenpunktion

gewonnen. Nur bei der lokalen Lysetherapie wurde zur Schonung der Patienten unmittelbar nach Lyseende das Blut aus dem arteriell liegenden Katheter nach Verwerfung der ersten 15 ml entnommen. SPECKER (70) stellte aber bei seinen Untersuchungen fest, daß zwischen dem venös und dem arteriell entnommenen Blut bei den Gerinnungs- und Fibrinolyseparametern kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

3. Versuchsprogramm

Bei dem Patientenplasma wurden folgende Parameter erhoben:
- Bestimmung des Antistreptokinase-Titers durch den Streptokinaseresistenztest (SKRT) jeweils in der Voruntersuchung vor Behandlung.
- Bestimmung der Plasmathrombinzeit (PTZ).
- Bestimmung des Fibrinogenspiegels im Plasma mittels gravimetrischer Methode.
- Bestimmung des Plasminogenspiegels im Plasma mittels Laser-Nephelometer.
- Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität des Plasmas durch die Standardfibrinpapier-Lysebestimmung nach GOOSSENS (SFPL).

Diese Untersuchungen wurden nach Möglichkeit von jeder Blutentnahme durchgeführt. Da gelegentlich zu wenig Blut abgenommen wurde, konnten in diesen Fällen nur die therapeutisch wichtigsten Parameter ermittelt werden.
Daneben wurden noch die Thromboplastinzeit nach QUICK, die partielle Thromboplastinzeit (PTT), sowie die Fibrinogenkonzentration im Plasma nach der Methode von CLAUSS (13) und durch Lasernephelometrie bestimmt. Diese Ergebnisse sind in der Arbeit von ENGSTLER (18) zusammengestellt.

VI. METHODEN UND VERWENDETES MATERIAL

1. Plasmagewinnung

Durch Venenpunktion mit Hilfe von Monovetten (10 ml Inhalt) erhält man Citratblut in der Konzentration 10:1 (9 Teile Blut und 1 Teil Citratlösung 3,8 %ig). Dieses Citratblut wird 15 Minuten bei 3000 rpm zentrifugiert, danach das Plasma abpipettiert und der Rest verworfen. Das so gewonnene thrombozytenarme Citratplasma ist bei + 4 °C im Kühlschrank für Gerinnungsuntersuchungen etwa 2 Stunden haltbar.
Für die Plasminogenbestimmung und die Serumfibrinpapier-Lysebestimmung (SFPL), die zu einem späteren Zeitpunkt gesammelt durchgeführt werden, wird das Plasma bei - 30 °C tiefgefroren und ist so nach BEITINGER (7) etwa 6 Monate ohne Aktivitätsverlust haltbar.

Verwendetes Material
- Sarstedt^{R}-Monovetten für Gerinnungsuntersuchungen, 10 ml
- Zentrifuge AHT, Typ 5000 mit großen Einsätzen
- Glaspipetten, 5 ml
- Polystyrolröhrchen, 15 x 100 mm
- Reaktionsgefäße, 5 x 50 mm mit Deckel

2. Streptokinase-Resistenztest (SKRT) (JAENECKE 40)

Mit dem SKRT ist es möglich, die Aktivität der im Blut zirkulierenden Antikörper gegen SK quantitativ zu erfassen. Dies ist besonders bei der systemischen Lysetherapie von Bedeutung, um mit der SK-Initialdosis den Antikörperspiegel überschreiten und eine Lysewirkung erzielen zu können.

Prinzip
Citratblut (Gewinnung siehe VI. 1) wird mit unterschiedlich

verdünnten SK-Lösungen versetzt und durch Zugabe von Thrombin zur Gerinnung gebracht. Ein Teil der SK wird durch die Antikörper im Blut neutralisiert, der übrigbleibende Anteil löst während einer bestimmten Inkubationszeit im Wasserbad das Fibringerinnsel wieder auf. Anhand der kleinsten, für eine vollständige Fibrinolyse nötigen SK-Menge wird die Antikörperaktivität bestimmt.

Verwendetes Material

- Wasserbad, 37 °C
- Polystyrolröhrchen, 150 x 10 mm
- Reagenzgläser, 150 x 10 mm
- Eppendorf-Pipetten, 0,05 ml, 0,1 ml; 0,2 ml 0,5 ml
- Glaspipetten, 1,0 ml
- Test-Streptokinase 5000 IU (Behringwerke AG), verdünnt mit 5 ml physiologischer NaCl-Lösung auf 1000 IU/ml
- Test-Thrombin 30 IU/ml (Behringwerke AG), verdünnt mit Aqua bidest auf 5 IU/ml
- physiologische NaCl-Lösung
- Aqua bidest
- Stoppuhr
- Protaminsulfat (bei Patientenplasma unter laufender Heparintherapie

Methodik

Die in der Literatur (vergl. JAENECKE 40) beschriebene 4-Röhrchen-Methode wurde bei unseren Untersuchungen in etwas abgewandelter Form durchgeführt. Zuerst wird die SK-Stammlösung hergestellt. Dazu löst man den Inhalt eines Fläschchens Test-SK 5000 IU in 5 ml physiologischer NaCl-Lösung auf, so daß 1 ml der entstehenden Stammflüssigkeit eine Aktivität von 1000 IU besitzt. Diese Lösung ist nach Herstellung bei + 4 bis + 6°C etwa 24 Stunden haltbar.

Nun wird der Inhalt eines Fläschchens Test-Thrombin 30 IU/ml in 6 ml Aqua bidest aufgelöst, wobei eine Thrombinlösung mit einer Aktivität von 5 IU/ml entsteht, die sich bei Zimmertemperatur ca. 6 Stunden ohne Aktivitätsverlust hält.

Aus der SK-Stammlösung wird anschließend eine Verdünnungsreihe hergestellt, wie in Tabelle 5 angegeben. Als Verdünnungsmedium wählt man physiologische NaCl-Lösung.

Tabelle 5: SK-Verdünnungsreihe für SKRT

Gebrauchs-lsg. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SK-Stammlsg. 1000 IU/ml ml	1,0	0,75	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,05	0,025
phys. NaCl ml	---	0,25	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95	0,975
Antikörper-Titer in 1000 IU	800	600	400	320	240	160	80	40	20

In beschrifteten Reagenzgläsern werden jeweils 0,8 ml Citratblut (durch Venenpunktion mit Monovetten gewonnen) für 3 Minuten bei 37°C im Wasserbad vorgewärmt. Zum Citratblut werden nun je 0,1 ml der verschiedenen SK-Lösungen Nr. 1-9 pipettiert und beides gut vermischt. Danach gibt man in das Reagenzglas Nr. 1 genau 0,1 ml der Thrombinlösung, schüttelt gut und drückt gleichzeitig die Stoppuhr. Auf diese Weise verfährt man im Abstand von 15 - 30 Sekunden auch mit den übrigen Mischungen. Sie werden genau 10 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert. Nach dieser Zeit nimmt man die Reagenzgläser aus dem Wasserbad und prüft, bis zu welcher SK-Verdünnung die Blutkoagel noch vollständig aufgelöst wurden. Die geringste SK-Menge, die noch zu einer vollständigen Lyse fähig ist, dient zur Bestimmung des Antikörpertiters und der nötigen Initialdosis bei einer systemischen Lysetherapie. Sie errechnet sich aus SK-Dosis der jeweiligen Gebrauchslösung, Verdünnung und Blutvolumen des Patienten. Die Antikörpertiter, mit denen bei uns gearbeitet wurde, sind in Tabelle 5 angegeben.

Stehen Patienten unter Heparinbehandlung, so werden dem gesamten Citratblut 2 Tropfen einer 1 %igen Protaminsulfatlösung zugegeben, um die Heparinwirkung zu neutralisieren.

3. Bestimmung der Plasmathrombinzeit (PTZ)
(CROIZAT e. a. 14, SAMAMA e. a. 62)

Prinzip

Zu Citratplasma, das mit Pufferlösung verdünnt wurde, wird eine standardisierte Menge Thrombinlösung gegeben und die Zeit bis zur Gerinnselbildung gestoppt. Mit der PTZ erfaßt man die Inhibitorwirkung der Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte (FSP = Antithrombin VI), sowie das aktivierte Antithrombin III bei Heparintherapie. Bei Fibrinogenkonzentrationen unter 60 mg pro 100 ml Plasma ist diese Methode nicht mehr anwendbar.

Verwendetes Material

- Wasserbad, 37°C
- Test-Thrombin, 30 IU/ml vom Rind (Behringwerke AG)
- Reagenzgläschen, 5 x 50 mm
- Polystyrolröhrchen, 15 x 100 mm
- Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung. pH 7,6
- Aqua bidest
- Glaspipette, 1 ml
- Eppendorf-Pipette, 0,1 ml
- Platinösen
- Stoppuhr

Methodik

Zu Test-Thrombin 30 IU/ml wird im Originalfläschchen 1 ml Aqua bidest pipettiert und das Reagenz aufgelöst. Dies ergibt die Stammlösung mit 30 IU/ml, welche bei Zimmertemperatur ca. 6 Stunden haltbar ist. In ein Reagenzglas (Polystyrol 15 x 100 mm) gibt man nun zu 0,1 ml der Stammlösung 0,9 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung (pH 7,6) und vermischt beides gut. Dies ergibt die sogenannte Gebrauchslösung (3 IU/ml), die im Wasserbad bei 37°C gehalten wird und dort etwa 1 Stunde ohne Aktivitätsverlust haltbar ist.
In ein Teströhrchen (5 x 50 mm) werden nun je 0,1 ml frisches Citratplasma (Gewinnung siehe VI. 2) und Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH 7,6) pipettiert, gut vermischt und 30 - 120 Sekunden bei 37°C im Wasserbad inkubiert.

Anschließend gibt man 0,1 ml Test-Thrombin-Gebrauchslösung zu dem Gemisch und startet gleichzeitig die Stoppuhr. Nun durchmischt man mit einer sauberen (ausgeglühten und erkalteten) Platinöse die Flüssigkeit, bis der erste Fibrinfaden haften bleibt. In diesem Moment wird die Stoppuhr angehalten. Die gestoppte Zeit ergibt die PTZ. Zur Sicherheit werden von jeder Plasmaprobe Doppel- bis Dreifachbestimmungen vorgenommen.
Der Normalwert der PTZ liegt zwischen 17 und 24 Sekunden.

4. Gravimetrische Fibrinogenbestimmung

Prinzip

Citratplasma wird durch Zugabe von $CaCl_2$-Lösung zur Gerinnung gebracht. Das entstehende Fibringerinnsel wickelt man an einen Glasstab und entfernt es aus der Serumlösung. Anschließend wird das Gerinnsel gewaschen und getrocknet, schließlich auf einer Analysenwaage gewogen. Die gefundene Fibrinmenge entspricht dem Fibrinogengehalt des Plasmas.

Verwendetes Material

- Wasserbad, 37°C
- Reagenzgläser, 15 x 100 mm und 15 x 200 mm
- Polystyrolröhrchen, 15 x 100 mm
- Glasstäbe, ca. 25 cm lang, 5 mm dick
- $CaCl_2$-Lösung, 0,025 mmol/l
- Aceton p. a. (Merck)
- Äther p. a. (Merck)
- Aqua bidest
- Heräus-Inkubator, 100°C
- Analysenwaage

Methodik

In einem Reagenzglas, 15 x 200 mm, werden 5 ml frisches Citratplasma (Gewinnung siehe VI. 2) bei 37°C für 15 Minuten im Wasserbad erwärmt. Anschließend gibt man 5 ml ebenfalls auf 37°C erwärmte $CaCl_2$-Lösung (0,025 mmol/l) dazu und vermischt beide

Lösungen durch mehrmaliges vorsichtiges Kippen über dem Daumen. Nun stellt man einen ca. 5 mm dicken Glasstab in den Ansatz und inkubiert die Flüssigkeit 3-5 Minuten im Wasserbad bei 37°C. In dieser Zeit trübt sich die Lösung durch die gebildeten Fibrinschleier. Diese Fibringerinnsel werden nun vorsichtig um den Glasstab gewickelt. Nach 15 und nach 30 Minuten wird das Manöver wiederholt. Danach ist sämtliches Fibrinogen als Fibrin ausgefällt und um den Glasstab gewickelt.
Nun wird der Glasstab mit dem Fibrinmantel aus der Flüssigkeit genommen, in ein Reagenzglas mit Aqua bidest getaucht und darin mehrfach auf und ab bewegt, damit das noch anhaftende Plasma entfernt wird. Anschließend schiebt man das Gerinnsel auf ca. 5 mm Länge zusammen und preßt das restliche Plasma aus. Es wird erneut für 10 und für 5 Minuten in ein Reagenzglas mit jeweils frischem Aqua bidest getaucht und mehrmals bewegt.
Zur Trocknung gibt man den Stab mit Fibrin anschließend für 5 Minuten in Aceton und zuletzt etwa 10 Sekunden in Ätherlösung. das trockene und feste Fibringerinnsel wird vom Glasstab gestreift, in ein frisches Reagenzglas gegeben und schließlich im Inkubator bei 100°C für 24 Stunden vollständig getrocknet.
Nach der Trocknung wird das Fibrin auf einer Analysenwaage gewogen, und aus dem Gewicht unter Berücksichtigung der Plasmaverdünnung durch Citrat die Fibrinogenkonzentration im Plasma berechnet.
Die Normalwerte liegen zwischen 200 und 400 mg pro 100 ml Plasma.

5. Plasminogenbestimmung mittels Lasernephelometrie
(KARGES 41, SIEBER 68)

Prinzip

In Citratplasma enthaltenes Plasminogen (Plg) wird durch Zugabe von speziellem Antiserum zu Immunkomplexen gebunden. Diese Immunpräzipitate trüben das durch vorherige Klärung gereinigte Plasma. Wird nun dieses getrübte Plasma-Antiserum-Gemisch in einer Meßküvette in den Strahlengang eines Lasernephelometers gestellt, so wird durch die Trubteilchen eine bestimmte Streulichtinten-

sität erzeugt, die über einen Photodetektor gemessen werden kann, während der Primärstrahl hinter der Meßküvette in einer Lichtfalle eliminiert wird. Die elektrischen Signale des Photodetektors sind der Streulichtintensität direkt proportional und in einem bestimmten Meßbereich ein Maß für die Konzentration des jeweils zu messenden Proteins. Anhand einer Bezugskurve, die durch eine Verdünnungsreihe mit einem Standardserum bekannter Plg-Konzentration aufgestellt wird, läßt sich nach der Endpunktmethode die Plg-Konzentration der Patientenplasmen bestimmen. Voraussetzung für die Methode ist ein weitgehend geklärtes Plasma, sowie eine präzise Fokussierung des einstrahlenden Lichtes, wie es nur durch die Lasertechnik möglich ist.
Die Empfindlichkeit der Methode wird mit 1-2 Mikroliter pro ml Plasma angegeben (KARGES 41).

Verwendetes Material

- Wasserbad, 37°C
- Frigen^{R} (Behringwerke AG)
- Zentrifuge AHT, Typ 5000
- physiologische NaCl-Lösung
- Human-Plg-Antiserum vom Kaninchen, Ø SCB 04 (Behringwerke AG)
- Laser-Nephelometer (Behringwerke AG)
- Eppendorf-Pipetten, 0,05 ml, 0,1 ml, 0,2 ml
- Polystyrolröhrchen, 10 x 50 mm
- Vortexmischer
- Plg-Standard-Plasma (human) mit definiertem Plg-Gehalt (Behringwerke AG)

Methodik

Citratplasma (Gewinnung siehe VI. 2), das bei -30°C tiefgefroren gelagert worden war, wird in den Reaktionsgefäßen aufgetaut und 10 Minuten bei 37°C im Wasserbad vorgewärmt. Um Trübungen zu beseitigen, werden 0,5 ml Frigen^{R} zu jedem Plasma gegeben, die Reaktionsgefäße mit den Lösungen auf einem Vortexmischer 30 Sekunden geschüttelt und anschließend 10 Minuten bei 3000 UpM zentrifugiert. Anschließend wird das geklärte Plasma, das den Überstand bildet, abpipettiert und in nummerierte Polystyrol-

röhrchen (10 x 50 mm) gegeben.
Als nächstes wird die Bezugskurve für die Einzelbestimmungen erstellt. Dazu wird von einem Standardplasma mit bekanntem Plg-Gehalt (oder Mischplasma aus einem Pool gesunder Normalpersonen) eine Verdünnungsreihe in den Konzentrationen 1:2,5 bis 1:80 hergestellt. Verdünnt wird das Plasma mit physiologischer NaCl-Lösung. Die Plasmaproben verdünnt man auf die Konzentration 1:10, das Antiserum auf 1:5.
Nun vermischt man je 100 Mikroliter einer jeden Standard- bzw. Probenverdünnung mit 200 Mikroliter der Antiserumverdünnung und inkubiert das Gemisch eine Stunde bei Zimmertemperatur. Danach mißt man die Extinktionswerte der Standardverdünnungsreihe und erstellt daraus eine Bezugskurve. Nun muß man nur noch die Extinktionen der einzelnen Proben bestimmen und kann aus der Eichkurve den Plg-Gehalt ablesen.
Der Normalwert für Plg wird mit 6-25 mg/100 ml Plasma angegeben (nach KARGES 41).

6. Standardfibrinpapier-Lysebestimmung (SFPL)
(GOOSSENS 20, 21, 22, RATH 55, THYM 72)

Prinzip
Plasminogenfreies Standardfibrinpapier (eine auf Chromatographiepapier aufgebrachte Rinderfibrinogenlösung, die durch Thrombin zur Gerinnung gebracht wurde) wird 20 Stunden bei 37°C in einem mit Puffer verdünntem Citratplasma inkubiert. Dies ergibt den sogenannten Eigenlysewert. Ein zweiter Streifen wird unter gleichen Bedingungen inkubiert, wobei die fibrinolytische Aktivität des Plasmas durch Trasylol^{R} im Testansatz gestoppt wird. Dies entspricht bei der späteren Berechnung dem Normwert. Ein dritter Streifen wird mit einer Lösung inkubiert, der eine definierte Menge SK beigegeben wurde, was zur Bestimmung der maximalen Lysequote nach SK-Aktivierung dient.
Je nach Lyseaktivität der Testlösungen wird eine unterschiedliche Menge des Fibrins auf dem Chromatographiepapier abgebaut, während das Fibrin auf Streifen 2 erhalten bleibt, da hier die

Fibrinolyse durch den Proteaseninhibitor Trasylol^{R} gestoppt wurde. Die verbleibende Fibrinmenge auf den jeweiligen Streifen wird dadurch ermittelt, daß man die Streifen wässert, mit Amidoschwarz färbt und anschließend teilweise wieder entfärbt. Nach Trocknung werden die unterschiedlich stark gefärbten Streifen in einer Eluationsflüssigkeit ausgewaschen. Mit dem Photometer wird für jedes Eluat die Extinktion gemessen, daraus der relative Anteil des Fibrins berechnet und als Lysequote in Prozent angegeben.

Verwendetes Material

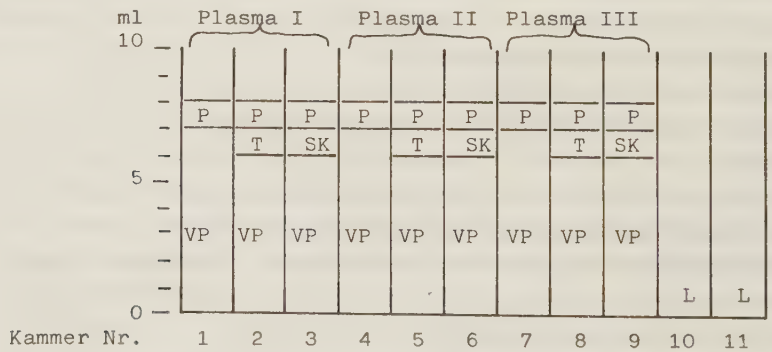
- Standardfibrinpapier MN 260 N (Macherey-Nagel & Co., Düren), plasminogenfrei, Größe 15 cm^2
- Chromatographiepapier MN 260 N (Macherey-Nagel & Co., Düren), zur Leerwertbestimmung, Größe 15 cm^2
- Papierhalter für je 11 Streifen
- Inkubatorboxen aus Kunststoff mit je 11 vertikalen Kammern, ca. 10 ml Fassungsvermögen, mit Deckel
- Veronal-Na-HCl-Puffer, 0,05 M, pH 7,3
- Trasylol^{R} (Bayer), verdünnt mit Aqua bidest auf 1000 KIE/ml
- Test-Streptokinase (Behringwerke AG), 5000 IU/Amp., verdünnt physiologischer NaCl-Lösung auf 50 IU/ml
- Heräus-Inkubator, 37°C
- Aqua bidest
- Physiologische NaCl-Lösung
- Amidoschwarz-Lösung 10 B (Merck)
- Elphor-Entfärber (bestehend aus 9 Teilen Methanol und 1 Teil Eisessig)
- "Lysegerät" für Färbung mit Vorratsbehältern für Aqua bidest, Amidoschwarzlösung und Elphorentfärber, Färbebox, Zu- und Ableitungssystem aus Kunststoffschläuchen, säurefesten Magnetventilen, Elektromotor mit vorgeschaltetem Exzenter (Hub 1,5 cm, 60 rpm), Zeitschaltwerk
- Eluationsboxen aus Kunststoff (ca. 40 ml Fassungsvermögen), mit 11 vertikalen Kammern, mit Deckel
- NaOH, 0,1 n
- Halbmikro-Küvetten (Ratiolab^{R})

- "Eppendorf"- Photometer mit Monochromatfilter, Hg 546 nm
- Eppendorf-Pipette, 1,0 ml
- Glaspipetten, 5,0 ml, 10,0 ml

Methodik

Als erstes werden neun Kammern der Inkubationsboxen mit jeweils 8 ml Testflüssigkeit verschiedener Zusammensetzung gefüllt. Für jede Plasmaprobe werden drei Kammern benötigt. In jede erste Kammer (also Nr. 1, 4, 7) werden 7 ml, in jede zweite und dritte Kammer (Nr. 2, 5, 8 bzw. Nr. 3, 6, 9) 6 ml Veronalpuffer (pH 7,3) gegeben. Nun pipettiert man in jede zweite Kammer 1 ml Trasylol^{R}-Lösung (1000 KIE/ml) zur Bestimmung des Normwertes. In jede dritte Kammer gibt man 1 ml Test-SK-Lösung (50 IU/ml) zur Ermittlung der maximalen Lysequote. Nun wird in jede Kammer Nr. 1 - 9 genau 1 ml Plasma pipettiert, wobei je drei Kammern (1-3, 4-6, 7-9) das Plasma derselben Probe enthalten. Das Plasma wurde vorher ca. 15 Minuten im Wasserbad bei 37°C aufgetaut und erwärmt, sowie durch vorsichtiges mehrmaliges Kippen gemischt. Die Kammern 10 und 11 bleiben leer. Einen Überblick über die Mischungsverhältnisse gibt Abbildung 2.

Abbildung 2: Testansatz der SFPL



VP = Veronal-Na-HCl-Puffer, 0,05 M, pH 7,3
T = Trasylol^{R}, verdünnt mit Aqua bidest auf 1000 KIE/ml
SK = Test-Streptokinase, verd. m. physiol. NaCl auf 50 IU/ml
L = Leerkammern ohne Flüssigkeit zur Leerwertbestimmung

Nun werden die Standardfibrinpapierstreifen und die Chromatographiepapierstreifen mit einer Pinzette auf die Papierhalter aufgezogen. Dabei darf das Standardfibrinpapier nicht mit den Händen berührt werden. Die Papierstreifen stellt man mit dem Halter in die Kammern der Inkubationsbox, so daß jeder Streifen in einer Kammer gut in die Flüssigkeit taucht. In jeder gefüllten Kammer befindet sich nun ein Standardfibrinpapierstreifen, in den Kammern 10 und 11 je ein Streifen Chromatographiepapier zur Leerwertbestimmung. Die Box wird mit einem Deckel verschlossen und der gesamte Ansatz bei 37°C im Wärmeschrank für 20 Stunden inkubiert.

Nach der Inkubation erfolgt der Färbevorgang. Dieser Schritt ist durch die Verwendung eines Lysegerätes automatisiert und standardisiert. Es können jeweils zwei Ansätze gleichzeitig bearbeitet werden. Über ein Schlauchsystem gelangen die Flüssigkeiten für Wässerung (Aqua bidest), Färbung (Amidoschwarz-Lösung) und Entfärbung (Elphor-Entfärber) aus höher gelegenen Vorratsbehältern in zwei parallel geschaltete Färbeboxen. Der Zulauf definierter Mengen der verschiedenen Lösungen in die Boxen, sowie der Ablauf in einen tieferstehenden Sammelbehälter wird durch säurefeste Magnetventile geregelt und über ein Zeitschaltwerk gesteuert.
Die Papierhalter werden aus den Inkubatorboxen genommen und mit den Papierstreifen nach unten in die Färbeboxen eingesetzt. Der Papierhalter wird mit einem Faden am Exzenter eines Elektromotores befestigt, der an einem Stativ oberhalb der Färbebox angebracht ist. Wird nun der Motor beim Färbevorgang eingeschaltet, so bewirkt die Exzenterbewegung einen Auf- und Abwärtshub des Papierhalters um einige Zentimeter und damit eine bessere Färbung und Entfärbung der Papierstreifen. Der Motor ist am Stativ höhenverstellbar angebracht. Er muß so eingestellt werden, daß die Papierstreifen immer vollständig in die Flüssigkeit eintauchen. Nach Einschaltung des Zeitschaltwerks läuft dieser Arbeitsvorgang in etwa 3 Stunden automatisch ab.

Nach dem Färbe- und Waschvorgang folgt die Eluation. Dazu werden in die 11 Kammern einer Eluationsbox je 25 ml einer 0,1 n NaOH-Lösung gegeben. Die Eluationsboxen entsprechen in der Größe den Inkubationsboxen, nur besitzen ihre Kammern ein größeres Fassungsvermögen. Nun wird der Papierhalter mit den Papierstreifen nach unten in die Eluationsbox gesetzt, so daß je ein Streifen in einer Kammer liegt. Im Abstand von 5 Minuten wird der Papierhalter in der Box mehrmals auf und ab bewegt, damit sich der Farbstoff möglichst gut aus den Papierstreifen löst. Danach wird der Papierhalter aus den Boxen genommen, je 1 ml des Eluates in Halbmikro-Küvetten pipettiert, und die Extinktion E der einzelnen Lösungen mit dem "Eppendorf"-Photometer bei 546 nm (Hg-Monochromatfilter) gemessen. Die benützten Boxen und Papierhalter werden gründlich gereinigt, mit Aqua dest. abgespült und im Wärmeschrank getrocknet.

Aus den gemessenen Extinktionen berechnet sich schließlich die Lysequote L nach folgender Formel:

$$\text{Lysequote L in \%} = 100 - \frac{\text{(E)Eigenlysewert - (E)Leerwert}}{\text{(E)Normwert - (E)Leerwert}} \times 100$$

Dabei ergibt das Eluat des im Citratplasma inkubierten Standardfibrinpapiers den Eigenlysewert, das im Citratplasma mit Trasylol^{R} inkubierten Papiers den Normwert. Die maximale Lysequote erhält man, indem man den Extinktionswert des Eluats aus der Inkubation mit 50 IU SK anstelle des Eigenlysewertes in die obige Formel einsetzt. Der Leerwert ergibt sich für jede Box aus den gemittelten Extinktionen der Kammern 10 und 11. Größere Unterschiede dieser beiden Werte sprechen für Störungen im automatischen Färbevorgang.
Die Lysequoten bei gesunden Normalpersonen liegen zwischen 12 % und 25 % (THYM 72, EISELE 17).

VII. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE

1. Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie (= Lokale Katheterlyse) mit Streptokinase

a) Durchführung und Ergebnisse

Bei den Patienten lagen mit einer Ausnahme arterielle Verschlüsse der unteren Extremität unterschiedlicher Länge, Lokalisation und Verschlußdauer vor. Am häufigsten fanden sich Obliterationen der Arteria femoralis superficialis und der A. poplitea. Patient Nr. 68 besaß einen Verschluß der V. brachialis rechts. Die Patienten wurden meist am Tag vor der geplanten Lysebehandlung stationär aufgenommen. Neben anderen klinischen Untersuchungen wurden vor dem Eingriff, sowie 24 Stunden danach 40 ml Blut durch Venenpunktion mit Monovetten abgenommen. Unmittelbar nach der Lyse wurden 40 ml aus dem arteriell liegenden Katheter abgezogen, wobei zuvor etwa 15 ml Blut verworfen wurden. Das Blut wurde verarbeitet, wie in V. 2 und VI. 1 beschrieben. Von dem gewonnenem Serum wurden sofort nach dem Abpipettieren 5 ml für die SFPL in ein Polystyrolröhrchen (15 x 100 mm) mit Deckel, sowie 1 ml für die lasernephelometrischen Untersuchungen (Plg und Fibrinogen) in ein Reaktionsgefäß gefüllt und bei -30°C tiefgefroren. Diese Bestimmungen wurden zu einem späteren Zeitpunkt gesammelt durchgeführt. Anschließend begann man mit der gravimetrischen Fibrinogenbestimmung (VI. 4). Während der Pausen dieser Untersuchung wurden die übrigen Gerinnungsparameter, PTZ, Thromboplastinzeit nach Quick, PTT und Fibrinogen nach Clauss ermittelt (siehe auch ENGSTLER 18). Bei der ersten Blutentnahme vor Behandlung wurde zusätzlich noch der SKRT durchgeführt. Die Ergebnisse der einzelnen Parameter sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengestellt.

Dabei bedeutet: EL (in der SFPL) - Eigenlysewert
AL (in der SFPL) - Aktivierter Wert
Die Zeitangabe "4 h nach Lyse" wurde für den Vergleich mit der systemischen Therapie gewählt, obwohl die Blutentnahmen sofort nach Ende der lokalen Lyse erfolgten.

Tabelle 6: Lokale Katheterlyse mit Streptokinase: Ergebnisse

Pat. Nr.	Pat. Alter	Geschl.	Verschluß-alter(Wo.)	SK-Dosis in 10^3 IU	SKRT in 10^3 IU	SFPL: Lysequote in % vor Lyse EL	vor Lyse AL	4 h nach L. EL	4 h nach L. AL	24 h nach L. EL	24 h nach L. AL
1	58	m.	1	3	320	40,4	60,7	29,7	67,1	14,5	50,4
2	75	w.	52	6	80	31,6	60,2	24,1	49,4	20,6	51,4
3	35	m.	15	8	80	28,8	47,1	25,2	48,4	18,8	43,8
4	41	m.	--	9	+800	14,9	----	21,8	----	16,8	----
5	62	w.	1 Std.	15	---	23,3	62,9	45,4	59,3	----	----
6	53	m.	1	16	80	6,2	48,9	43,1	50,8	19,6	46,1
7	61	m.	52	21	160	13,7	47,7	42,9	52,4	24,7	45,8
8	75	m.	12	27	240	15,2	64,0	54,8	60,2	33,0	57,8
9	80	m.	0,5	27	---	27,9	47,5	31,3	44,2	----	----
10	64	w.	78	37	+800	0,1	----	35,0	----	8,0	----
11	80	m.	11	48	320	5,4	----	22,2	----	7,3	----
12	84	m.	--	51	40	19,6	36,7	39,2	40,2	20,8	32,8
13	80	w.	52	52	320	3,1	55,8	25,9	63,7	9,3	64,3
14	69	m.	3	53	40	16,7	----	42,7	----	17,2	----
15	83	w.	8	54	80	25,4	----	43,8	35,6	16,7	15,4
16	58	m.	--	60	160	25,2	53,0	37,4	35,6	33,7	51,4
17	65	m.	20	60	240	15,2	41,4	30,3	39,8	29,6	39,2
18	85	w.	1	61	80	11,2	----	25,3	----	25,9	----
19	80	w.	--	63	160	40,9	56,3	45,6	47,9	19,5	50,2
20	34	w.	--	67	160	11,4	47,2	19,0	13,9	----	----
21	57	m.	2 Tage	70	320	32,1	46,5	31,0	47,0	20,6	35,7
22	69	w.	3 Tage	70	---	15,4	30,2	38,6	29,8	22,7	31,4
23	66	m.	8	70	---	15,2	53,7	43,0	45,9	5,9	39,6

Fortsetzung Tabelle 6: Ergebnisse bei lokaler Katheterlyse mit Streptokinase

Pat. Nr.	Pat. Alter	Geschl.	Verschluß-alter(Wo.)	SK-Dosis in 10^3 IU	SKRT in 10^3 IU	SFPL: Lysequote in % vor Lyse EL	vor Lyse AL	4 h nach L. EL	4 h nach L. AL	24 h nach L. EL	24 h nach L. AL
24	74	w.	5	70	160	26,6	43,1	31,2	17,5	14,2	39,6
25	57	m.	--	70	80	8,6	----	35,0	48,8	17,8	41,1
26	77	w.	--	70	---	26,2	37,1	30,3	37,2	----	----
27	84	m.	--	70	40	9,6	52,3	43,7	38,1	17,2	54,2
28	67	w.	--	70	---	15,3	----	39,8	----	17,6	----
29	67	m.	10	70	160	0,9	45,5	31,0	36,5	14,7	41,8
30	59	m.	--	72	80	24,9	40,8	34,5	28,7	----	----
31	60	m.	1 Tag	72	160	15,2	40,0	30,9	35,1	14,6	34,1
32	64	w.	4	75	40	20,0	35,6	29,2	30,4	21,6	31,1
33	52	m.	3	76	160	20,6	62,8	44,3	47,8	24,6	45,2
34	78	w.	15	76	240	30,9	42,7	27,8	42,8	11,3	43,2
35	42	w.	7	76	800	5,5	45,3	1,8	59,9	----	----
36	70	m.	1	76	40	12,2	67,1	45,2	46,6	15,2	41,3
37	69	m.	12	76	80	13,3	42,3	29,6	29,8	18,4	41,1
38	69	m.	4	77	240	7,7	21,9	18,9	18,9	8,6	24,0
39	60	m.	2	78	160	17,3	40,1	40,7	34,6	15,2	40,0
40	72	w.	5	78	320	18,7	53,8	45,3	55,1	21,8	53,4
41	57	m.	52	79	800	12,0	36,1	19,1	44,6	----	----
42	74	w.	--	80	160	14,9	----	25,7	----	14,8	----
43	75	m.	26	82	160	26,0	50,9	42,9	40,6	9,2	41,0
44	74	m.	16	87	320	17,2	42,7	33,3	38,7	13,8	17,6
45	70	m.	--	87	160	26,0	49,6	37,6	39,9	30,1	48,7
46	66	w.	5	88	160	15,2	----	22,3	----	18,1	----

Fortsetzung Tabelle 6: Ergebnisse bei lokaler Katheterlyse mit Streptokinase

Pat. Nr.	Pat. Alter	Geschl.	Verschluß-alter	SK-Dosis in 10^3 IU	SKRT in 10^3 IU	SFPL: Lysequote in % vor Lyse		4 h nach L.		24 h nach L.	
						EL	AL	EL	AL	EL	AL
47	69	m.	5	87	80	18,8	----	21,1	17,0	24,9	38,3
48	78	m.	3	90	80	27,1	----	37,4	----	23,0	----
49	76	m.	--	93	240	14,3	----	19,9	----	16,1	----
50	65	w.	35	94	160	----	----	47,3	58,1	7,0	65,4
51	46	m.	--	95	40	14,9	----	34,7	----	17,5	----
52	41	m.	16	100	80	22,0	----	30,3	----	20,3	----
53	75	w.	--	100	160	24,3	41,0	23,1	22,7	15,3	27,1
54	58	w.	1	101	80	43,1	----	22,2	----	51,8	68,0
55	65	w.	6	104	160	----	----	15,4	20,0	21,4	39.0
56	61	w.	--	104	320	12,1	47,5	36,7	52,3	29,3	36,2
57	67	w.	--	105	240	20,9	----	27,1	----	----	----
58	66	m.	1	110	40	11,7	----	30,5	----	15,2	----
59	77	m.	--	110	80	19,1	----	26,9	----	----	----
60	36	w.	16	116	40	12,9	----	34,0	----	18,9	----
61	72	m.	2	120	160	27,7	59,8	42,4	42,4	17,9	56,2
62	72	m.	4	129	40	18,9	51,7	20,5	4,3	----	----
63	85	w.	2	135	---	11,2	----	25,9	----	13,6	----
64	89	w.	3	138	160	13,9	57,2	42,4	29,9	27,1	52,9
65	85	m.	--	140	---	18,7	----	29,3	----	22,1	----
66	70	w.	4	160	600	22,2	34,4	36,0	38,6	18,7	38,8
67	79	m.	3	180	80	28,5	47,2	12,1	17,8	----	----
68	73	w.	12	202	40	32,9	45,4	27,9	12,2	31,1	46,8
69	32	m.	2	210	240	15,6	37,3	20,9	22,9	12,9	37,9

Tabelle 7: Lokale Katheterlyse mit Streptokinase: Ergebnisse

Pat. Nr.	Plasminogen (mg%) vor	4 h	24 h	Thrombinzeit (Sek.) vor	4 h	24 h	Fibrinogen grav.(mg%) vor	4 h	24 h
1	15,4	11,9	12,0	20	20	20	---	488	519
2	16,5	13,2	14,8	17	20	19	607	517	565
3	16,1	12,1	12,5	21	19	19	239	319	246
4	10,1	6,8	9,8	18	19	18	369	333	391
5	15,2	14,4	----	21	20	--	649	649	---
6	20,7	14,9	17,0	18	20	16	752	696	726
7	14,0	9,0	10,8	17	22	24	572	492	550
8	10,0	4,3	3,8	22	25	23	603	519	436
9	7,7	4,6	----	20	22	--	440	451	---
10	6,5	6,6	6,6	18	23	17	396	330	419
11	11,5	8,1	13,4	18	22	21	---	---	---
12	14,3	3,2	4,6	17	34	28	495	---	253
13	5,6	3,8	5,5	21	20	20	968	924	---
14	14,5	3,3	8,7	18	40	29	---	---	---
15	8,7	3,2	----	16	33	29	488	333	266
16	7,7	2,8	3,2	22	41	41	178	338	198
17	9,4	2,3	10,8	22	24	26	422	380	506
18	4,2	2,4	2,3	21	34	26	440	291	351
19	9,4	5,3	5,1	18	18	15	202	189	216
20	15,1	6,4	----	18	38	--	979	616	---
21	13,4	10,3	9,7	23	24	18	345	292	334
22	8,8	----	3,2	19	44	30	484	272	---
23	10,0	4,1	6,6	19	28	19	321	257	312
24	9,6	4,2	5,1	16	28	27	823	563	447
25	10,2	4,0	5,7	22	180	39	345	266	257
26	7,3	4,3	----	23	49	--	---	---	---
27	15,7	6,4	4,7	22	99	26	407	---	188
28	2,8	2,7	2,9	27	51	35	---	---	---
29	13,2	3,4	6,8	22	57	37	339	---	220
30	9,5	3,3	----	22	46	--	440	233	---
31	9,3	4,8	4,4	23	36	20	502	---	359
32	10,1	2,9	4,6	17	37	35	453	---	330
33	16,2	5,6	10,5	19	39	23	440	---	407
34	22,4	7,4	11,1	21	29	21	774	605	660
35	9,3	7,6	----	27	27	--	429	339	---

Fortsetzung Tabelle7: Lokale Katheterlyse mit Streptokinase

Pat. Nr.	Plasminogen (mg%) vor	4 h	24 h	Thrombinzeit (Sek.) vor	4 h	24 h	Fibrinogen grav. (mg%) vor	4 h	24 h
36	9,8	1,6	0,1	17	41	29	493	275	---
37	12,8	2,6	3,7	18	34	34	354	---	198
38	15,5	3,7	7,4	20	31	23	462	348	326
39	24,5	4,5	9,3	15	34	23	950	453	502
40	16,4	5,8	7,9	18	24	19	449	334	403
41	17,3	11,8	----	21	20	--	464	381	---
42	4,1	2,0	4,0	18	39	30	516	298	258
43	5,2	5,6	10,6	21	43	32	539	341	343
44	14,1	5,6	9,4	17	22	20	398	303	393
45	10,0	3,7	5,0	22	30	30	547	387	440
46	2,7	1,5	2,5	16	37	24	495	319	264
47	11,4	3,0	4,8	19	39	31	---	---	---
48	10,5	5,4	4,9	23	61	29	---	---	---
49	4,4	0,1	1,4	21	51	26	418	209	352
50	9,7	2,0	9,7	18	37	23	376	275	---
51	5,6	2,2	4,2	20	61	26	325	178	220
52	17,0	2,5	4,1	20	37	24	---	---	---
53	7,2	4,0	5,7	28	32	36	651	539	497
54	11,1	2,3	3,1	18	49	21	517	---	353
55	8,9	2,4	8,3	18	51	24	---	148	359
56	12,5	10,0	8,6	24	26	25	338	319	343
57	15,1	2,4	----	20	31	--	561	455	---
58	10,9	2,3	3,2	21	52	27	---	---	---
59	----	----	----	19	33	--	---	---	---
60	12,8	1,8	2,3	17	98	32	344	---	186
61	4,4	3,2	2,6	22	38	31	450	350	315
62	12,4	3,3	----	12	33	--	440	216	---
63	----	5,9	8,8	--	43	28	---	322	556
64	9,5	1,3	4,5	19	180	48	739	440	440
65	2,9	0,1	0,1	18	33	22	518	282	310
66	14,8	8,1	9,7	21	24	23	429	337	394
67	15,2	4,9	----	23	107	--	748	345	---
68	7,6	3,6	3,8	21	61	47	550	319	262
69	17,6	3,1	4,9	21	57	16	458	220	189

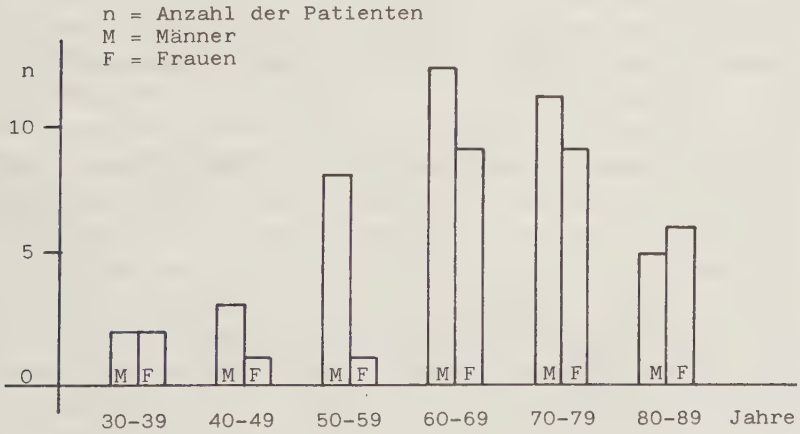
b) Auswertung

Unter den 69 Patienten, die einer niedrig dosierten thrombolytischen Therapie mit SK zugeführt wurden, waren 41 Männer und 28 Frauen, das Geschlechtsverhältnis betrug also 3 : 2 zugunsten der Männer. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug 65,0 Jahre, das der weiblichen 68,7 Jahre. Der Anteil der Patienten mit 75 Jahren und darüber betrug bei den Männern 26,8 %, bei den Frauen 32,1 %, im gesamten Patientengut 29 %. In Tabelle 8 und Abbildung 3 sind Altersverteilung und Durchschnittsalter zusammengestellt.

Tabelle 8: Altersverteilung bei lokaler SK-Lysetherapie (Jahre)

	n	$\bar{x}$	s	Max.	Min.	Anteil 75 J. u. m.
Männer	41	65,0	13,1	85	32	26,8 %
Frauen	28	68,7	13,6	89	34	32,1 %
Gesamt	69	66,7	13,4	89	32	29,0 %

Abbildung 3: Lokale SK-Lysetherapie, Altersverteilung



Das wahrscheinliche Verschlußalter wurde anamnestisch ermittelt durch Angabe des Zeitpunktes, an dem erstmals eine Claudicatio-Symptomatik aufgetreten war oder an dem sich eine bestehende Symptomatik akut verschlechtert hatte. Häufig ließ sich aber nur eine ungefähre Zeitangabe eruieren, vielfach war sie gänzlich unmöglich. Im Mittel bestanden die Verschlüsse 3 Monate (11,9 Wochen), wobei die jüngste Thrombosierung 1 Stunde, die älteste etwa 1 1/2 Jahre bestand. Eine genauere Aufschlüsselung erscheint wegen der ungenauen Bestimmungsmöglichkeit wenig sinnvoll zu sein.

Die benötigte SK-Dosis wurde empirisch ermittelt und betrug zwischen 3.000 IU und 210.000 IU, wobei die Durchschnittsdosis bei 80.000 IU lag. Dies entspricht etwa 3 % einer üblichen hochdosierten systemischen Lysebehandlung mit SK.

Die Plasmathrombinzeit (PTZ) steigt durch das Auftreten von Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten (FSP) während der Lysebehandlung von Normalwerten (20,1 Sekunden) im Durchschnitt um das Doppelte an (38,2 Sek.), wobei die Schwankungsbreite sehr groß wird. Einen Tag nach der Lyse ist die PTZ mit 26,3 Sek. nur noch leicht erhöht, wobei auch die Maximalwerte das Dreifache des Normwertes nicht mehr übersteigen. Patienten mit erhöhter PTZ vor Behandlung (z.B. bei laufender Heparintherapie) über 40 Sekunden wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und Abbildung 4 dargestellt.

Die Fibrinogenkonzentration im Plasma, bestimmt mit der gravimetrischen Methode, nimmt bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 500 mg % nach der thrombolytischen Behandlung um 25 % ab (382 mg %), um einen Tag später nochmals geringfügig weiter zu sinken auf 364 mg %. Auffällig ist bei diesen Werten vor allem die große Differenz zwischen den jeweiligen Maximal- und Minimalwerten von etwa 800 mg %. Auch ist der Plasmafibrinogengehalt einer Reihe von Patienten als pathologisch hoch anzusehen (Werte zwischen 700 und 980 mg %). Dies dürfte zum Teil davon herrühren, daß einige Patienten in ziemlich exsickiertem Zustand zur Aufnahme kamen. Gefährlich tiefe Fibrinogenkonzentra-

Tabelle 9: Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit SK, Auswertung

Thrombinzeit (PTZ) (in Sekunden)	n	$\bar{x}$	s	Max.	Min.
vor Lyse	68	20,1	3,2	33	12
nach Lyse	68	38,2	24,1	180	18
24 h nach Lyse	59	26,3	7,5	48	15
Fibrinogen grav. (in mg %)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	58	503,8	175,9	979	178
nach Lyse	51	382,4	156,1	924	148
24 h nach Lyse	47	363,8	128,3	726	184
Plasminogen (in mg %)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	67	11,2	4,6	24,5	2,7
nach Lyse	68	4,9	3,3	14,9	0,1
24 h nach Lyse	57	6,5	3,7	17,0	0,1
SFPL (Lysequote in %) Eigenwert (in-vivo)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	67	18,7	9,0	43,0	0,1
nach lyse	69	31,9	9,8	54,8	1,8
24 h nach Lyse	58	19,1	7,8	51,8	5,9
SFPL (L.-Quote in %) Aktivierter Wert (In-vitro)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	45	47,3	9,6	67,0	21,0
nach Lyse	51	38,7	14,3	67,1	4,3
24 h nach Lyse	42	42,8	11,4	68,0	15,4

tionen unter 100 mg % wurden bei keinem Patienten gefunden. Tabelle 9 und Abbildung 5 geben einen Überblick über die Ergebnisse dieser Untersuchung.

Die Plg-Konzentration sinkt, wie Tabelle 9 und Abbildung 6 zeigen, auf 44 % des Ausgangswertes ab (von 11,2 mg % auf 4,9 mg %). Nach 24 Stunden zeigt sich an der Steigerung auf 58 % des Ausgangswertes (6,5 mg %) bereits eine deutliche Erholung des fibrinolytischen Systems. Plg wird durch SK auf zwei Arten gebunden. Einmal wird Plg-SK-Aktivator-Komplex gebildet, zum anderen wandelt dieser Aktivatorkomplex Plg zur fibrinolytisch wirksamen Substanz Plasmin um. Deshalb ist auch der relativ starke Plg-Abfall nicht sehr verwunderlich. Wieviel Plg in Plasmin umgewandelt wird und wieviel in Aktivatorkomplex, läßt sich mit unseren Untersuchungen nicht ermitteln.

In der SFPL nach GOOSSENS steigt die Lysequote des Eigenlysewertes (= In-vivo-Wert) unmittelbar nach der Behandlung um 13,2 % an (Tabelle 9, Abbildung 7). Nach 24 Stunden ist mit 19,1 % praktisch wieder der Ausgangswert erreicht. Die Lysequote des aktivierten Wertes nach SK-Zugabe, wie in VI.4. beschrieben, sinkt nach der Therapie leicht ab, von 47,3 % auf 38,7 %. In einigen Fällen ist der aktivierte Wert nach Lyse sogar niedriger als der zugehörige Eigenlysewert. Dieser von GOOSSENS (21) als Lysehemmung bei hohen SK-Dosen beschriebene Effekt soll in der Diskussion der Arbeit behandelt werden. 24 Stunden nach der lokalen Thrombolyse sind bei Eigenlysewert und aktiviertem Wert nahezu die Ausgangsbedingungen wieder erreicht, das fibrinolytische System ließe sich also bereits wieder gut aktivieren.

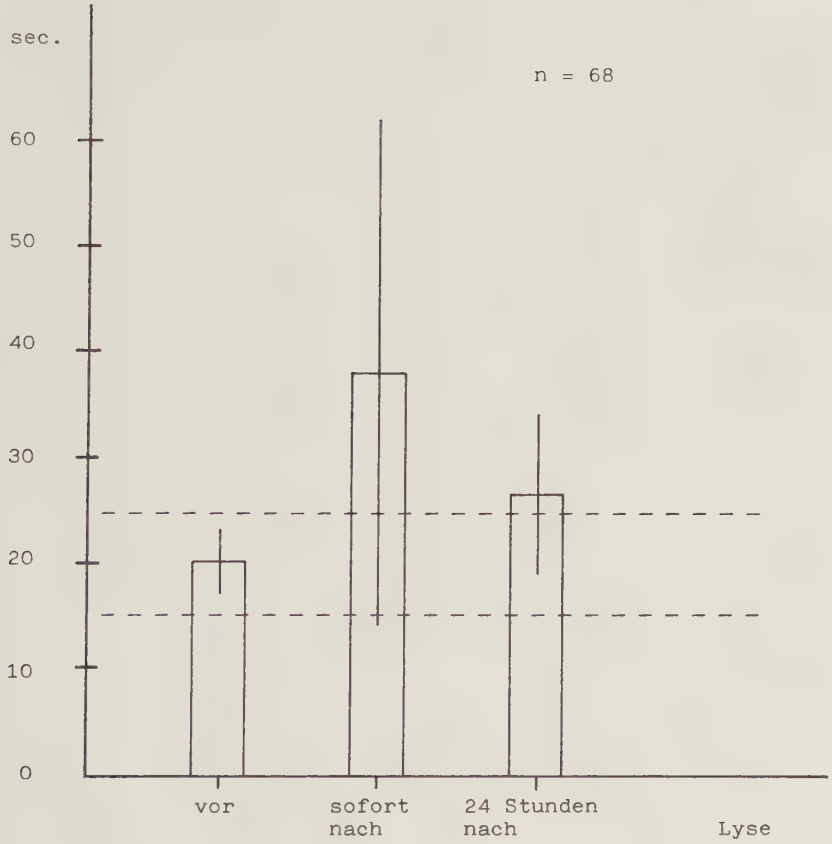


Abbildung 4 : Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit SK, Thrombinzeit in Sekunden

– – – –
– – – – = Normalbereich

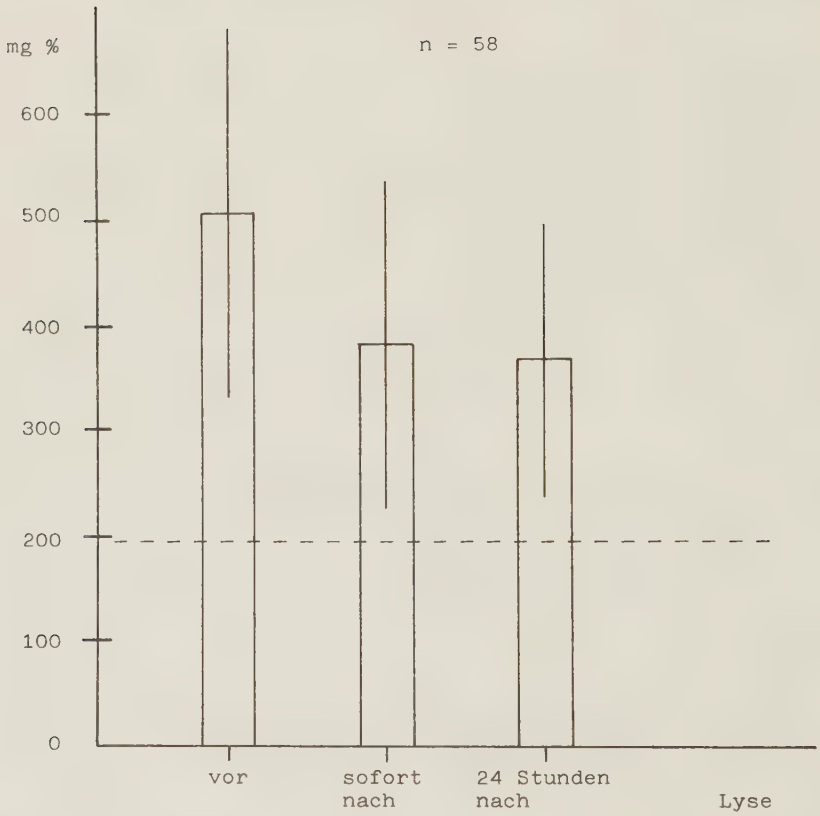


Abbildung 5 : Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit SK, gravimetrische Fibrinogenbestimmung in mg %

– – – – = Untergrenze des Normalbereiches

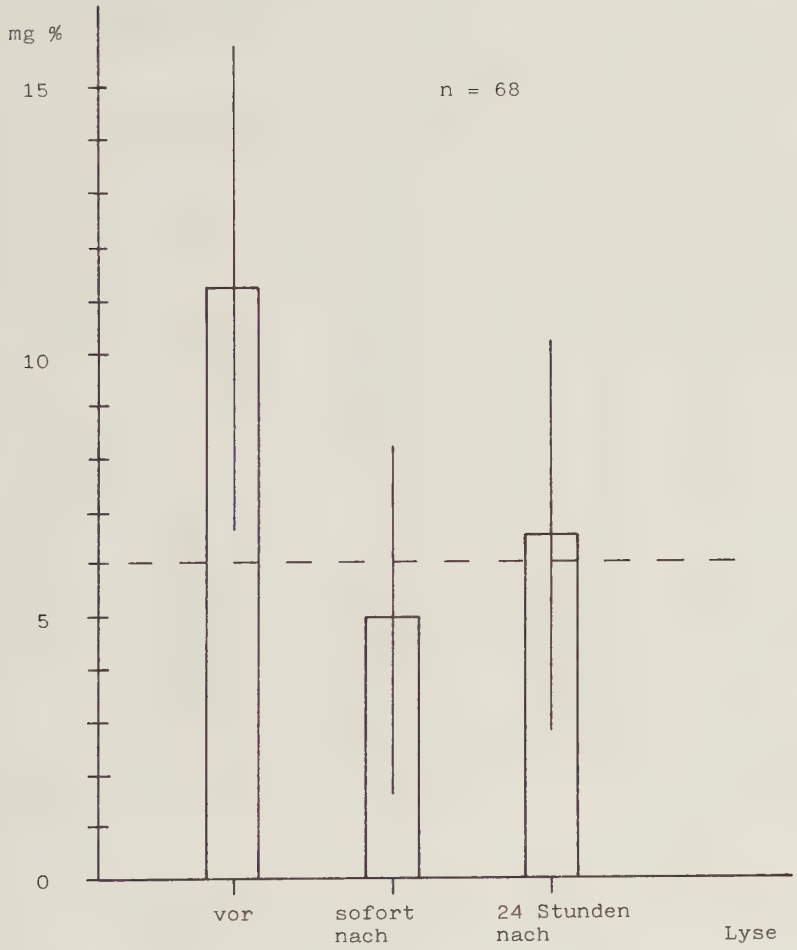


Abbildung 6 : Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit SK, lasernephelometrische Plasminogenbestimmung in mg %

– – – – = Untergrenze des Normalbereiches

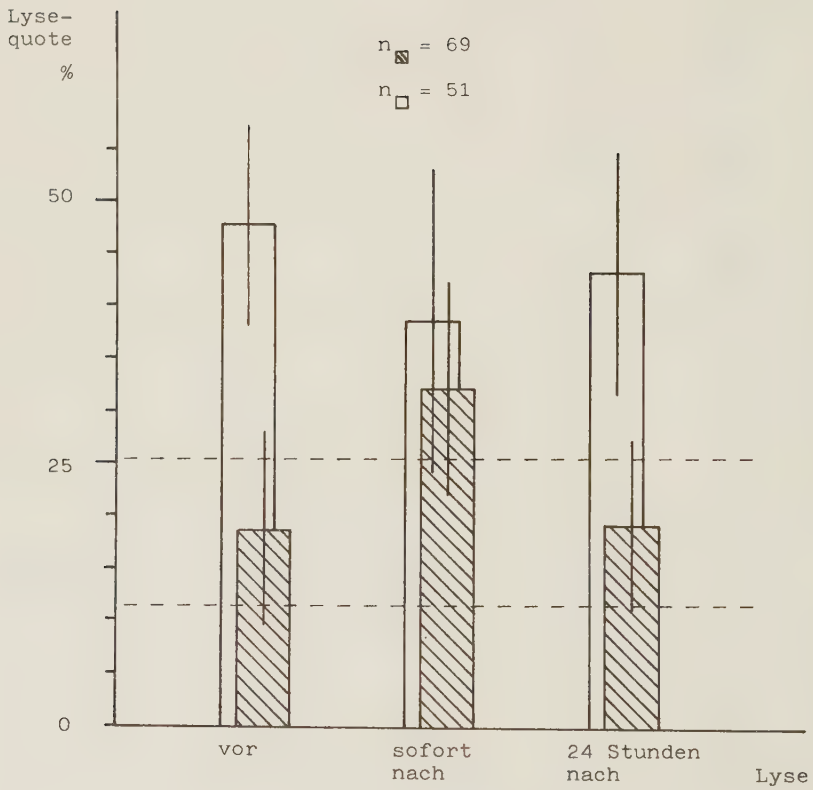


Abbildung 7: Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit SK, SFPL nach GOOSSENS, Bestimmung der Lysequote in %

Schraffierte Säulen: Eigenlysewert (In-vivo-Aktivität)
Weiße Säulen: Aktivierter Wert (In-vitro-Aktivität), nach Zusatz von 50 IU Streptokinase pro ml Plasma

– – – – –
– – – – – = Normalbereich

2. Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit Urokinase

a) Durchführung und Ergebnisse

Bei den 10 im Untersuchungszeitraum mit UK behandelten Patienten lagen arterielle Verschlüsse im ilio-femoro-poplitealen Bereich der unteren Extremitäten vor, die mit einer Ausnahme (Pat. Nr. 9) nicht älter als 3 Monate waren. Fünf Patienten hatten einen Reverschluß nach vorausgegangener lokaler niedrig dosierter Thrombolyse mit SK erlitten. Patientin Nr. 2, erneut aufgeführt unter Nr. 10, besaß einen Verschluß der A. poplitea nach traumatisch bedingter sanduhrförmiger Stenosierung.
Die stationäre Aufnahme, sowie die klinischen Untersuchungen und Blutentnahmen erfolgten in gleicher Weise, wie bei einer lokalen SK-Therapie (VII. 1). Die Behandlung wurde nach der Methode von HESS (38, siehe auch IV. 3.a) durchgeführt und dauerte zwischen einer und vier Stunden. UK wurde nur verwendet bei einem hohem SKRT, z. B. nach vorangegangener SK-Lysebehandlung, oder bei SK-Unverträglichkeit anderer Ursache.
Folgende Blutparameter wurden bei den Patienten bestimmt:
Vor der Lysetherapie der SKRT, vor, unmittelbar nach, sowie 24 Stunden nach der Behandlung Plasmathrombinzeit (PTZ), Fibrinogen gravimetrisch, Plasminogen, SFPL nach GOOSSENS, außerdem Fibrinogen nach CLAUSS und lasernephelometrisch bestimmt, Thromboplastinzeit nach QUICK und PTT (vergl. ENGSTLER 18).
Die erzielten Meßwerte sind in Tabelle 10 aufgeführt.

b) Auswertung

Das Durchschnittsalter der Patienten, die mit UK behandelt wurden, ist mit 51,3 Jahren auffallend jung, wie Tabelle 11 zeigt. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß eine 14-jährige Patientin zweimal mit in die Studie aufgenommen wurde. Würde man diese beiden Werte ausklammern, ergäbe sich ein Altersdurchschnitt von 60,6 Jahren.Dies würde dem Durchschnittsalter der Patientengruppe

EL = Eigenlysewert
AL = Aktivierter Wert

Tabelle 10: Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit UK: Meßwerte

Pat. Nr.	Pat. Alter	Geschl.	Verschluß-Alter(Wo.)	UK-Dosis in 10^3 IU	SKRT in 10^3 IU	SFPL: Lysequote in % vor Lyse EL	vor Lyse AL	nach Lyse EL	nach Lyse AL	24 h nach L. EL	24 h nach L. AL
1	58	w.	--	27	800	20,2	28,5	27,3	38,5	5,2	13,8
2	14	w.	12	41	600	10,3	----	3,6	----	11,3	----
3	69	m.	1	100	80	25,0	36,8	33,6	39,7	22,9	45,5
4	70	m.	4	120	800	13,5	32,0	33,4	35,2	18,2	34,3
5	58	m.	2	120	800	13,4	14,1	24,9	29,2	7,4	17,5
6	72	w.	1	120	320	6,8	40,9	31,9	32,0	11,2	44,4
7	54	m.	8	140	---	20,9	----	45,4	----	19,2	----
8	52	m.	--	145	80	18,4	44,9	36,4	44,3	8,1	36,0
9	52	m.	52	160	80	17,8	42,1	36,5	42,8	20,2	37,6
10	14	w.	8	180	320	8,4	38,0	10,1	38,4	----	----

Pat. Nr.	Plasminogen in mg % vor	nach	24 h nach	Fibrinogen grav. in mg % vor	nach	24 h nach Lyse	PTZ in Sekunden vor	nach	24 h nach L.
1	15,6	13,8	----	440	396	426	22	21	26
2	15,3	8,5	5,9	---	---	---	20	23	18
3	11,3	9,0	9,3	567	436	470	21	21	19
4	14,4	11,8	11,5	---	363	420	26	26	22
5	14,9	----	10,4	607	554	510	20	22	20
6	13,6	11,2	12,9	510	431	473	17	18	16
7	7,8	7,9	6,8	356	369	413	20	23	19
8	13,4	12,3	13,2	358	352	343	25	27	22
9	14,2	12,9	13,1	323	297	---	21	22	19
10	8,8	7,3	----	331	220	----	23	22	--

mit niedrig dosierter SK-Lysetherapie schon recht nahe kommen. Die Tatsache, daß kein Patient über 72 Jahre alt war, ergab sich zufällig, da in dem Untersuchungszeitraum nur 10 lokale UK-Lysen durchgeführt wurden. Grundsätzlich stellte das Alter keine Kontraindikation für eine lokale niedrig dosierte Thrombolyse dar.

Tabelle 11: Durchschnittsalter bei lokaler niedrig dosierter Thrombolyse mit Urokinase (Angabe in Jahren)

	n	$\bar{x}$	Max.	Min.
Männer	6	59,2	70	52
Frauen	4	39,5	72	14
Gesamt	10	51,3	72	14

Der SKRT liegt, bedingt durch die Auswahlkriterien, bei 6 von 10 Patienten über 300.000 IU und damit im Vergleich deutlich über dem Durchschnittswert bei lokaler SK-Lyse (430.000 IU bei lokaler UK-Lyse, 194.000 IU bei lokaler SK-Lyse). Bei einem Patienten wurde die SKRT-Bestimmung nicht durchgeführt.

In acht Fällen wurden UK-Dosen von 100.000 IU bis 180.000 IU verwendet. Somit liegt die Durchschnittsdosis mit 115.00 IU pro Behandlung ebenfalls über der mittleren Dosis bei lokaler niedrig dosierter SK-Lyse von 80.000 IU.

Die Auswertung der gemessenen Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter ist in Tabelle 12 zusammengefaßt und in den Abbildungen 8 bis 11 graphisch dargestellt.

Die Plasmathrombinzeit (PTZ) steigt unmittelbar nach der Lyse gegenüber dem Ausgangswert nur unwesentlich an (von 21,4 auf 22,5 Sekunden), lediglich ein Maximalwert übersteigt mit 27 Sekunden gerade die doppelte Standardabweichung der Ausgangswerte. Dies spricht dafür, daß Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte (FSP) bei der gewählten UK-Dosierung im System in einer klinisch unbedeutenden Konzentration auftreten. (Abbildung 8)

Die Fibrinogenkonzentration (Abbildung 9) fällt unmittelbar nach der Behandlung nur um 13 % unter den Ausgangswert ab und erreicht bereits nach 24 Stunden wieder den Vorlysewert. Der niedrigste gemessene Wert beträgt 220 mg %, was noch in den Schwankungsbereich des Normalwertes fällt und somit klinisch unbedenklich ist.

Auch die Plasminogenkonzentration (Abbildung 10) sinkt nach der Lyse nur um 19 % ab, bleibt aber auch nach 24 Stunden auf diesem erniedrigten stand. Bei keinem Patienten trat nach der lokalen Thrombolyse mit UK ein Plg-Mangel auf, die Minimalkonzentrationen nach Therapie lagen zwischen 5,9 mg % und 7,3 mg %.

In der SFPL nach GOOSSENS (Abbildung 11) zeigt sich direkt nach der Behandlung ein deutlicher Anstieg der Lysequote des Eigenwertes um mehr als 80 %. Im Gegensatz zu den anderen Parametern reagiert die SFPL also deutlich auf die verabreichte UK-Dosis. Dies spricht dafür, daß die SFPL eine sehr empfindliche Methode zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität darstellt.
Die aktivierten Werte (in vitro aktiviert mit 50 IU SK pro ml Plasma) übersteigen aber in sämtlichen Proben die entsprechenden Eigenwerte. Das Phänomen der Lysehemmung (S. 48) findet sich bei keinem der 10 Patienten. Dies ist auch nicht zu erwarten, da durch UK Plg direkt zu Plasmin umgewandelt wird ohne Zwischenstufe eines Aktivatorkomplexes.
24 Stunden nach dem Eingriff sind bei Eigenlysewert und aktiviertem Wert die durchschnittlichen Ausgangsbedingungen wieder erreicht.

Tabelle 12: Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit UK, Auswertung

Thrombinzeit (PTZ) (in Sekunden)	n	$\bar{x}$	s	Max.	Min.
vor Lyse	10	21,4	2,5	26	17
nach Lyse	10	22,5	2,5	26	18
24 h nach Lyse	9	20,1	2,9	26	16
Fibrinogen grav. (in mg %)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	8	436,5	112,2	607	323
nach Lyse	9	379,8	93,5	554	220
24 h nach Lyse	7	436,4	54,1	510	343
Plasminogen (in mg %)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	10	12,9	2,7	15,6	7,8
nach Lyse	9	10,5	2,4	17,3	7,3
24 h nach Lyse	8	10,4	2,9	13,2	5,9
SFPL (Lysequote in %) Eigenwert (in.vivo)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	10	15,5	5,9	25,0	6,8
nach Lyse	10	28,3	12,0	45,4	3,6
24 h nach Lyse	9	13,7	6,4	22,9	5,2
SFPL (L.-Quotein %) Aktivierter Wert (in-vitro)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
VOR Lyse	8	34,7	13,4	42,1	14,1
nach Lyse	8	37,5	5,1	44,3	29,2
24 h nach Lyse	7	32,7	12,4	45,5	13,8

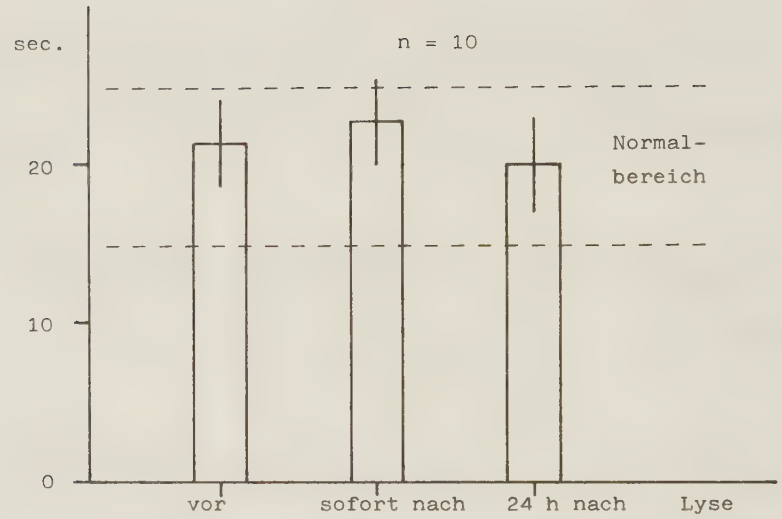


Abbildung 8: Lokale thrombolytische Therapie mit UK, Thrombinzeit in Sekunden

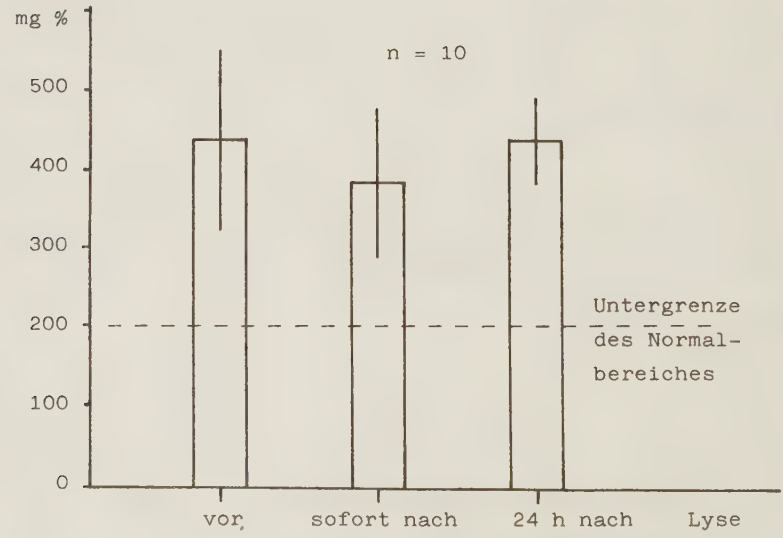


Abbildung 9: Lokale thrombolytische Therapie mit UK, gravimetrische Fibrinogenbestimmung in mg %

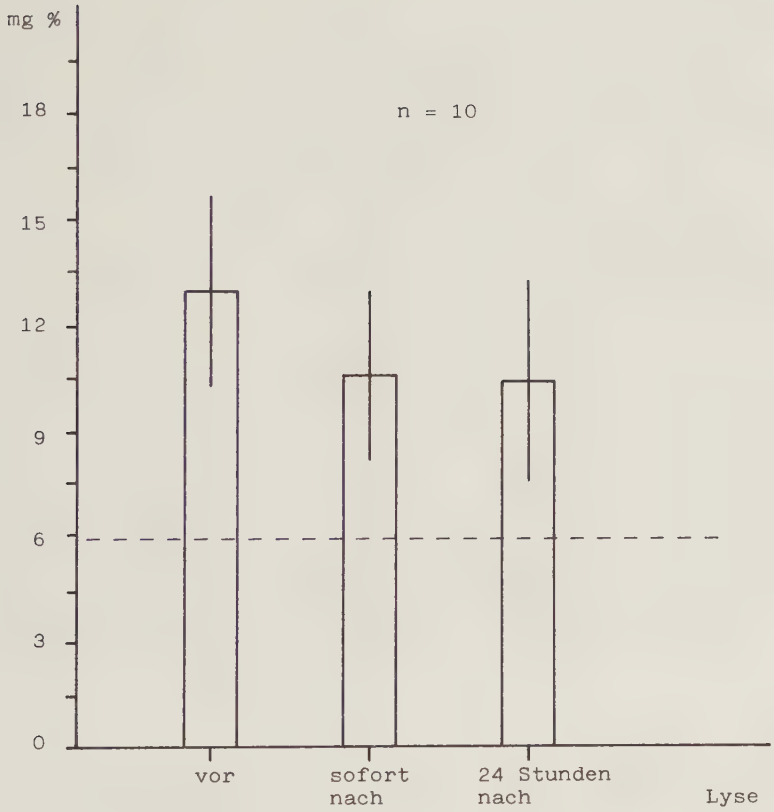


Abbildung 10: Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit UK, lasernephelometrische Plasminogenbestimmung in mg %

– – – – = Untergrenze des Normalbereiches

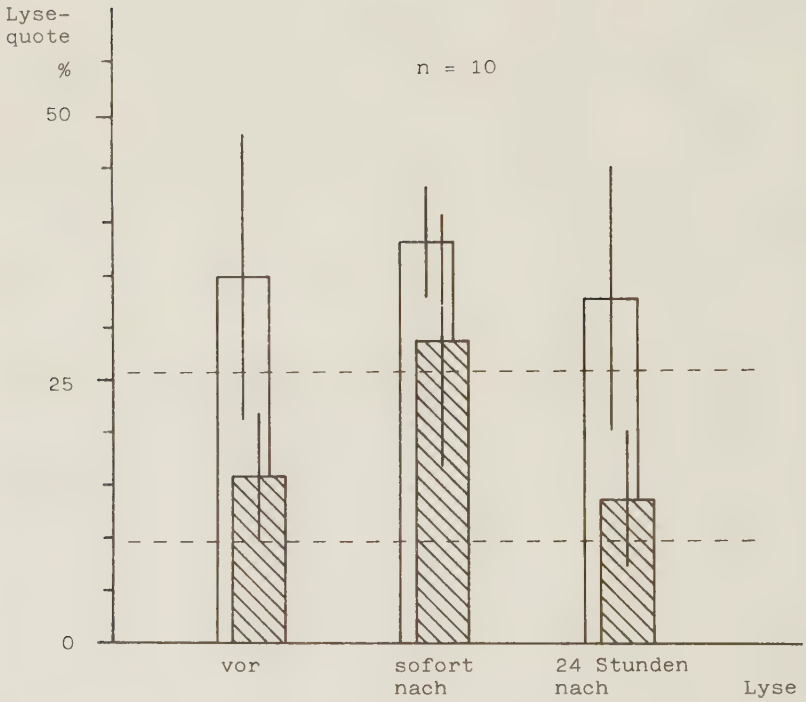


Abbildung 11: Lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit UK, SFPL nach GOOSSENS, Bestimmung der Lysequote in %

▨ = Eigenlysewert (In-vivo-Aktivität)

□ = Aktivierter Wert (In-vitro-Wert), nach Zusatz von 50 IU Streptokinase pro ml Plasma

– – – – = Normalbereich des Eigenlysewertes

3. Systemische Thrombolyse mit Streptokinase

a) Durchführung und Ergebnisse

Von den 13 in diese Untersuchung aufgenommenen Patienten besaßen 6 arterielle Verschlüsse im Bereich der unteren Extremitäten, 6 hatten Bein-, Beckenvenenthrombosen und ein Patient einen Verschluß der rechten Arteria brachialis.
Patienten, bei denen durch vorhergegangene Therapiemaßnahmen, wie einer Heparinisierung, die Gerinnungswerte bereits vor der Lyse verändert waren, wurden nicht in das Untersuchungskollektiv aufgenommen.
Die Streptokinase wurde folgendermaßen dosiert:
Als Anflutdosis 100.000 bis 300.000 IU in der ersten halben Stunde je nach Höhe des SKRT-Titers, dann stündlich 50.000 bis 100.000 IU SK ebenfalls entsprechend der Höhe des Antikörperspiegels bzw. nach Veränderung der PTZ im Verlauf der Therapie, so daß eine tägliche Gesamtdosis von 1,5 bis 2,5 Millionen Einheiten SK erreicht wurde. Die erforderliche SK-Dosis wurde in physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung verdünnt und mit einer Infusionspumpe über einen peripheren Venenkatheter verabreicht.

Um Vergleichswerte zur lokalen niedrig dosierten Thrombolyse zu erhalten, wurden vor der Behandlung, sowie 4 Stunden und 24 Stunden nach Einleitung der systemischen Lyse je 40 ml Blut venös abgenommen. Damit wurden, wie in VII. 1 und 2 bereits beschrieben, folgende Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter bestimmt: SKRT, PTZ, Fibrinogen gravimetrisch, Plasminogen, SFPL nach GOOSSENS, Fibrinogen nach CLAUSS und lasernephelometrisch, Thromboplastinzeit nach QUICK und PTT. Zur Verlaufskontrolle wurden danach einmal täglich PTZ, Fibrinogen und Quickwert bestimmt. Bei Bedarf (Normalisierung der PTZ unter der Therapie) wurden die Patienten zusätzlich heparinisiert. In den ersten 24 Stunden erhielt allerdings keiner der 13 Patienten Heparin.

Die erzielten Meßwerte bei systemischer Lysetherapie sind in Tabelle 13 zusammengestellt.

Tabelle 13: Systemische Thrombolyse mit SK: Meßwerte

Pat. Nr.	Pat. Alter	Geschl.	SKRT in 10^3 IU	SFPL: Lysequote in % vor Lyse EL	vor Lyse AL	4 h nach L. EL	4 h nach L. AL	24 h nach L. EL	24 h nach L. AL
1	33	w.	80	28,4	53,6	----	----	5,2	10,5
2	54	w.	80	13,8	52,2	15,9	25,8	22,2	19,2
3	27	w.	240	24,9	48,4	22,9	22,9	20,1	14,3
4	68	m.	80	43,2	60,9	40,4	40,6	22,5	36,4
5	52	m.	160	12,2	41,9	31,6	41,1	34,9	44,6
6	35	m.	240	28,4	49,4	26,6	32,0	16,7	26,7
7	41	w.	160	26,3	46,3	----	----	39,9	45,1
8	57	m.	80	----	----	----	----	----	----
9	62	m.	240	13,5	37,1	23,8	21,9	20,5	19,1
10	60	w.	160	19,1	52,6	----	----	13,2	16,6
11	59	m.	40	----	----	----	----	----	----
12	43	m.	160	22,4	43,6	34,3	37,7	11,6	5,9
13	61	m.	160	10,7	----	37,7	33,7	35,8	33,5

Pat. Nr.	Plasminogen in mg % vor	4 h	24 h	PTZ in Sek. vor	4 h	24 h	Fibrinogen in mg % vor	4 h	24 h
1	19,6	---	3,1	25	---	46	594	---	176
2	4,9	3,9	3,5	19	68	36	387	---	167
3	12,8	2,9	3,7	21	85	180	314	---	101
4	15,7	3,3	3,3	16	102	37	288	165	119
5	12,6	3,3	3,6	20	64	45	315	185	150
6	15,3	5,0	4,8	19	41	34	402	233	---
7	8,3	---	6,5	25	---	31	453	---	396
8	13,1	---	2,8	19	---	180	---	---	220
9	11,3	4,9	3,4	21	51	26	360	233	368
10	18,1	---	5,5	--	---	---	---	---	202
11	----	---	---	16	180	30	403	128	174
12	12,8	3,4	2,3	18	29	24	519	310	108
13	11,2	3,1	2,4	20	90	43	316	---	156

b) Auswertung

Das Alter der Patienten mit systemischer Lysetherapie lag zwischen 27 und 68 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 50,2 Jahren, wie Tabelle 14 zeigt. Dieser gegenüber der lokalen Thrombolyse mit SK niedrigere Schnitt beruht wohl zum einen auf einer gewissen Zufallsauswahl, zum anderen aber sicher auf der großen Zahl von Kontraindikationen der systemischen SK-Behandlung, wie Hypertonie und eben auch höheres Lebensalter.

Tabelle 14: Altersstruktur bei systemischer SK-Therapie

	n	Durchschn.-Alter	Max.	Min.
Männer	8	54,6	68	35
Frauen	5	43,0	60	27
Gesamt	13	50,2	68	27

Auch der SKRT ist mit einem Durchschnitt von 145.000 IU bei einem Höchstwert von 240.000 IU relativ niedrig im Vergleich zur lokalen niedrig dosierten Thrombolyse, was aber ebenfalls von den Auswahlkriterien für eine systemische SK-Behandlung herrührt. Ein hoher SKRT stellt eine relative oder absolute Kontraindikation für eine systemische SK-Therapie dar (Seite 22).

Die Auswertung der gemessenen Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter ist in Tabelle 15 zusammengestellt und in den Abbildungen 12 bis 15 graphisch dargestellt.

Die PTZ (Abbildung 12) steigt vier Stunden nach Lysebeginn auf das Drei- bis Vierfache des Ausgangswertes, wie dies bei systemischer Lyse für einen optimalen thrombolytischen Effekt gewünscht wird (ABDULLA 1, HESS 31, JAENECKE 40). Dabei findet sich aber eine erhebliche Streubreite von 29 Sekunden bis über 3 Minuten Gerinnungszeit. Nach 24 Stunden bleibt die PTZ auf

das Doppelte bis Dreifache des Normalwertes mit ebenfalls großer Streubreite erhöht (s = 56,8 Sekunden).

Die Fibrinogenkonzentration (Abbildung 13) sinkt nach vier Stunden auf 53 %, nach 24 Stunden auf 49 % des Vor-Lyse-Wertes ab. Die niedrigsten gemessenen Konzentrationen, die letztlich Aussagen zum Blutungsrisiko erlauben, unterschreiten allerdings in keinem Fall 100 mg %.

Die Plg-Konzentration sinkt, wie Abbildung 14 zeigt, deutlich ab von 13,0 mg % auf 3,7 mg % (= 28 % des Ausgangswertes). Der Plg-Pool wird also bei der systemischen Thrombolyse stark ausgeschöpft. Nach 24 Stunden tritt, wie man an den Meßwerten sieht, noch keine Erhohlung der Plg-Konzentration ein, da die Therapie zu dieser Zeit noch weiterläuft.

Die Lysequoten des Eigenwertes (In-vivo-Aktivität) bei der SFPL nach GOOSSENS (Abbildung 15) steigen vier Stunden nach Lysebeginn um 7 % an (von 22 % auf 29 %) und erreichen nach 24 Stunden wieder den Ausgangswert. Zieht man bei der Betrachtung dieses Ergebnisses aber die aktivierten Werte (In-vitro-Aktivität) nach zusätzlicher SK-Zugabe in den Testansatz heran, so erkennt man, daß die Eigenlysewerte vor Therapie und 24 Stunden nach Lysebeginn unterschiedliche Aussagekraft besitzen.
Während das fibrinolytische System vor der Therapie durch SK noch stark aktivierbar ist (In-vivo-Wert 22 %, In-vitro-Wert 48 %), ist bereits nach 4 Stunden und auch nach 24 Stunden eine nahezu maximale Aktivität erreicht. In vielen Fällen sinkt die Aktivität durch weitere SK-Zugabe (der In-vitro-Wert unterschreitet den In-vivo-Wert), es tritt ein sogenannter Lysehemmeffekt auf, da durch SK nur noch Aktivatorkomplex gebildet wird. Das Absinken des Eigenlysewertes nach 24 Stunden gegenüber dem 4-Stunden-Wert spricht also nicht für eine Normalisierung, sondern in Verbindung mit dem aktivierten Wert und auch mit der niedrigen Plg-Konzentration für eine Erschöpfung des fibrinolytischen Systems.

Tabelle 15: Systemische Thrombolyse mit SK, Auswertung

Thrombinzeit (PTZ) (in Sekunden)	n	$\bar{x}$	s	Max.	Min.
vor Lyse	12	19,9	2,9	25	16
4 h nach Lysebeginn	9	78,9	44,9	180	29
24 h n. Lysebeginn	12	59,3	56,8	180	30
Fibrinogen grav. (in mg %)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	11	395,5	95,1	594	288
4 h nach Lysebeginn	6	209,0	63,9	310	128
24 h n. Lysebeginn	12	194,8	94,5	396	101
Plasminogen (in mg %)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	12	13,0	4,0	19,6	4,9
4 h nach Lysebeginn	8	3,7	0,8	5,0	2,9
24 h n. Lysebeginn	12	3,7	1,3	6,5	2,3
SFPL (Lysequote in %) Eigenwert (in-vivo)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	11	22,1	9,6	43,2	10,7
4 h nach Lysebeginn	8	29,2	8,3	40,4	15,9
24 h n. Lysebeginn	11	22,1	10,9	39,9	5,2
SFPL (L.-Quote in %) Aktivierter Wert (in-vitro)	**n**	**$\bar{x}$**	**s**	**Max.**	**Min.**
vor Lyse	10	48,6	6,8	60,9	37,1
4 h nach Lysebeginn	8	32,0	7,7	41,1	21,9
24 h n. Lysebeginn	11	24,7	13,5	45,1	5,9

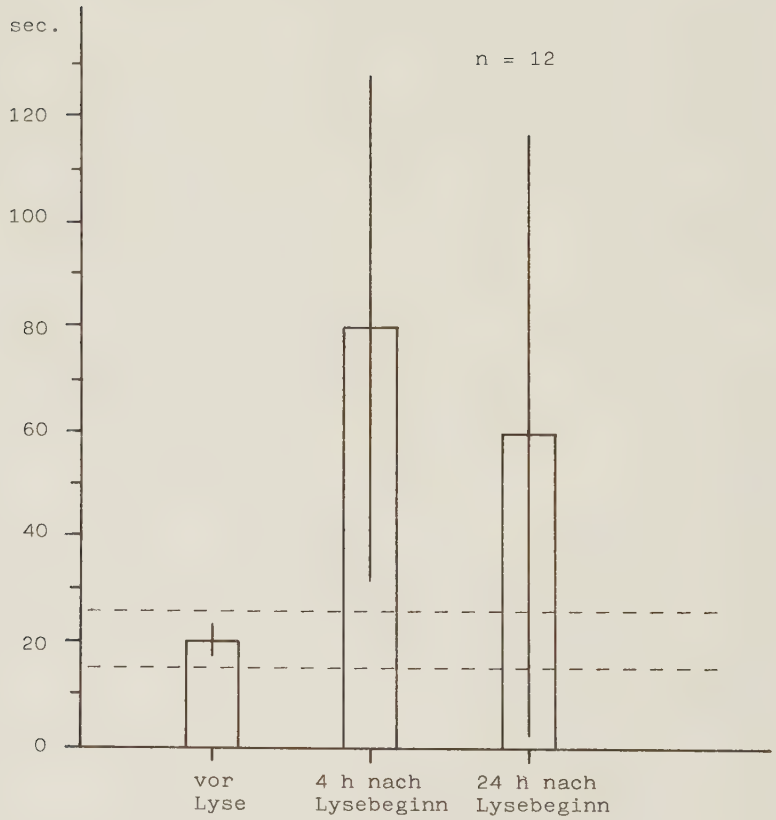


Abbildung 12 : Systemische Lysetherapie mit SK, Thrombinzeit in Sekunden

– – – –
=Normalbereich
– – – –

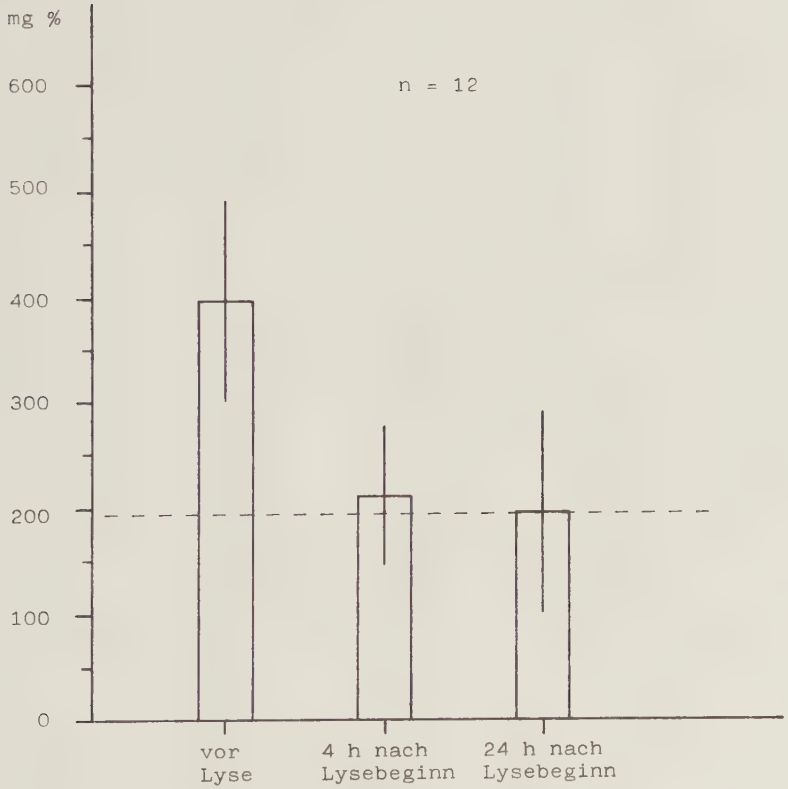


Abbildung 13: Systemische Lysetherapie mit SK, gravimetrische Fibrinogenbestimmung in mg %

– – – – = Untergrenze des Normalbereiches

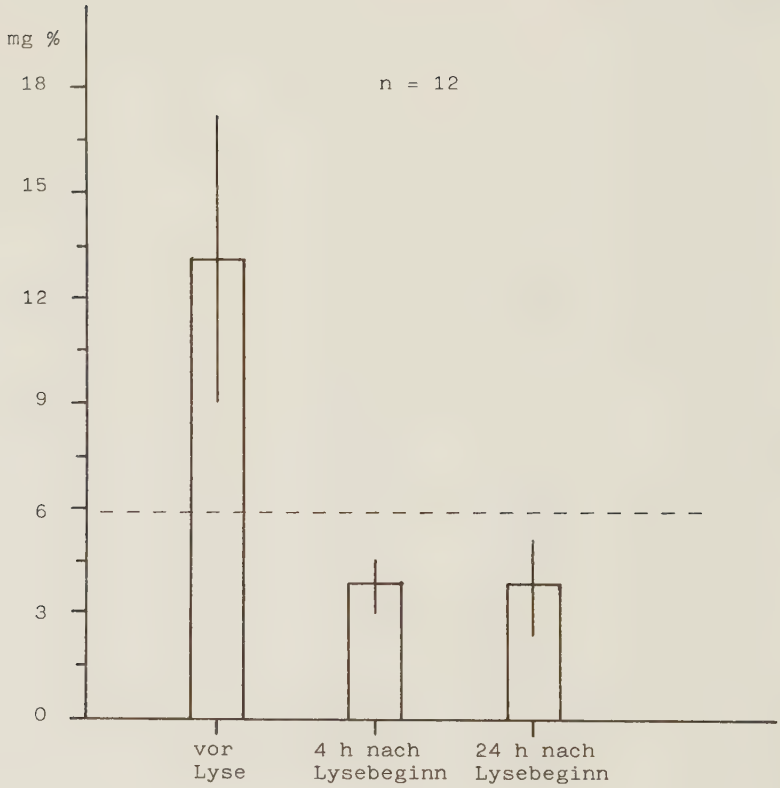


Abbildung 14 : Systemische Lysetherapie mit SK, lasernephelometrische Plasminogenbestimmung in mg %

– – – – = Untergrenzedes Normalbereiches

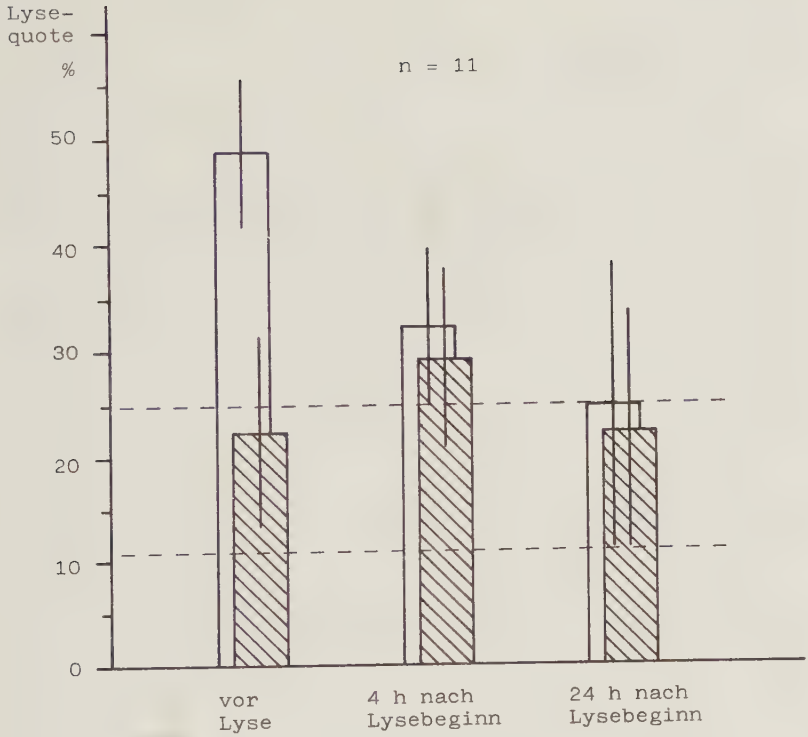


Abbildung 15: Systemische Lysetherapie mit SK,
SFPL nach GOOSSENS, Bestimmung der Lysequote in %

▨ = Eigenlysewert (In-vivo-Aktivität)

□ = Aktivierter Wert (In-vitro-Aktivität), nach Zusatz von 50 IU Streptokinase pro ml Plasma

– – – – = Normalbereich des Eigenlysewertes
– – – –

VIII. DISKUSSION

1. Methodenvergleich

Beim Vergleich der Behandlungsmethoden bezüglich der auftretenden Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolysesystem stellt man fest, daß die prätherapeutischen Werte in allen drei Gruppen nahezu identisch waren. Hinsichtlich des Patientenalters und des Verschlußalters konnten keine präformierten Unterschiede im Fibrinolyseverhalten gefunden werden. Wie Abbildungen 16 und 17 zeigen, ließen sich keine Beziehungen zwischen Patientenalter und Basisfibrinolyse (= Eigenlysewert vor Therapie in der SFPL) oder zwischen Verschlußalter und Basisfibrinolyse herstellen.

Das unterschiedliche Durchschnittsalter der Patientengruppen ist im wesentlichen auf die Auswahlkriterien für eine lokale niedrig dosierte Thrombolyse oder eine systemische Lysetherapie zurückzuführen. Auffällig ist vor allem der mit 25 % hohe Anteil an Patienten mit 75 Jahren oder älter bei lokaler Thrombolyse, wenn man die Behandlung mit SK und UK zusammenfaßt. Diese Altersgruppe stellt für eine systemische Lysetherapie bereits eine relative Kontraindikation dar (JAENECKE 40).

Die Verhältnisse hinsichtlich der Fibrinolyseaktivität, gemessen mit der SFPL nach GOOSSENS (20, 21, 22), zeigt Abbildung 18. Bei ähnlichen Ausgangswerten nimmt die Fibrinolyseaktivität (= Eigenlysewert, schraffierte Säule) unmittelbar nach lokaler bzw. 4 Stunden nach Beginn der systemischen Behandlung deutlich zu (13 % bei lokaler, 7 % bei systemischer Lyse). Nach 24 Stunden erreichen sie wieder den Ausgangswert, obwohl bei systemischer Therapie die SK-Zufuhr weiterläuft. Verdeutlicht wird dieser Unterschied noch, wenn man die In-vitro-Werte (weiße Säulen), nach Aktivierung des Testansatzes mit 50 IU SK pro ml Plasma betrachtet. Dieser Wert soll Auskunft geben über das noch vorhandene fibrinolytische Potential, d. h. die maximale Aktivierbarkeit des Systems. Während bei der lokalen Lyse, mit SK und UK,

24 Stunden nach dem Eigriff bereits wieder eine dem prätherapeutischen Wert vergleichbare Aktivierbarkeit zu finden ist, sinkt sie bei der systemischen Lyse bis zum 24-Stunden-Wert kontinuierlich ab. Dies läßt sich so erklären, daß die Fibrinolyseaktivität des Systems erschöpft ist, und kein aktivierbares Plg mehr zur Verfügung steht.

Eine weitere Erklärung für das Absinken des aktivierten Wertes bei systemischer Lyse,und auch in geringerem Ausmaß bei lokaler Thrombolyse mit SK unmittelbar nach dem Eingriff, ergibt sich aus dem komplizierten Aktivierungsmechanismus der Fibrinolyse durch SK. Nach MARTIN (48) verbindet sich die SK zuerst mit Plg zu einem äquimolaren Aktivatorkomplex, der dann in einem zweiten Schritt Plg zu Plasmin umwandelt. Dieser gesamte Vorgang läuft nach dem Massenwirkungsgesetz ab und zwar wird bei geringerer SK-Konzentration vorwiegend Plasmin gebildet, bei höherer Konzentration vorwiegend Aktivator-Komplex. Nach SCHWICK und HEIMBURGER (64) hängt die Menge der Aktivator- bzw. Plasminbildung vom Molverhältnis zwischen Plg und SK ab. Das Maximum der Plasminbildung liegt bei einem Molverhältnis von Plg zu SK wie 10 : 1. Da nun bei der SFPL zur Messung der Lysequote Plg-freies Fibrinsubstrat verwendet wird, wodurch man nur die Plasminbildung messen kann, nicht aber die Aktivatorbildung, kann nicht angegeben werden, in welchem Bereich der Aktivierungskurve nach SCHWICK und HEIMBURGER (64) man sich befindet (EISELE 17). Die von GOOSSENS (21) beschriebene Lysehemmung bei höheren SK-Dosen, wie auch der bei unserer Untersuchung gefundene Effekt, daß die aktivierten Werte nach SK-Zugabe geringer waren als die Eigenlysewerte, läßt sich damit erklären.

Die SFPL als Methode wurde von EISELE (17) mit anderen gebräuchlichen Fibrinolysemeßmethoden verglichen. Er stellte fest, daß die SFPL bezüglich der Empfindlichkeit wie auch der methodisch bedingten Fehlerbreite den anderen Verfahren zur Lysemessung überlegen ist. Der VK der Leerwerte in unserer Untersuchung, der eine Aussage über methodische Fehler gibt, betrug bei 78 Testansätzen (je 2 Boxen) 6,8 % und unterstreicht damit den von EISELE ermittelten Wert von 5,0 %.

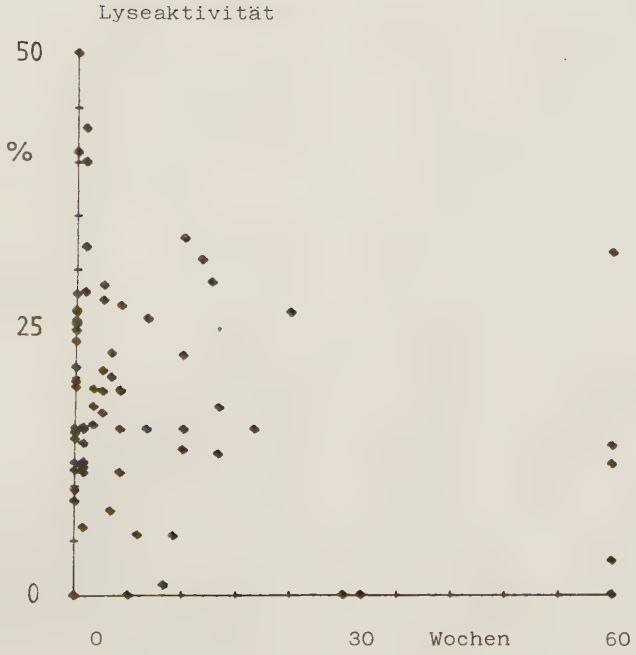


Abbildung 16: Korrelation zwischen Verschlußalter und Basisfibrinolyse

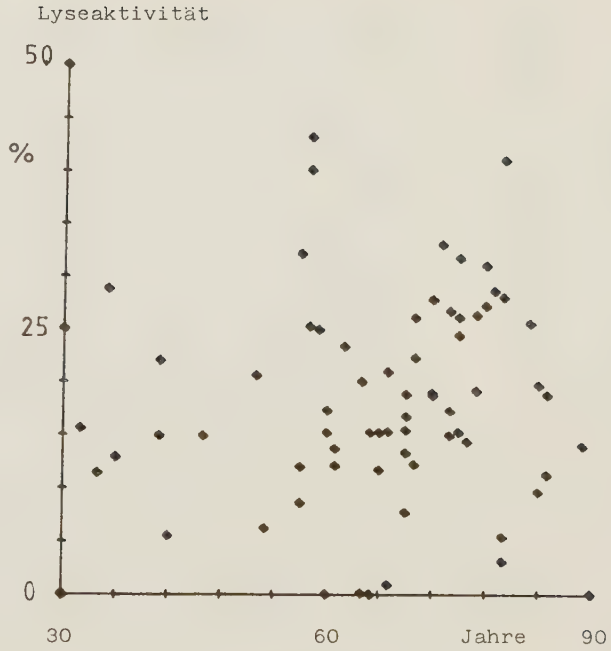


Abbildung 17: Korrelation zwischen Lebensalter und Basisfibrinolyse

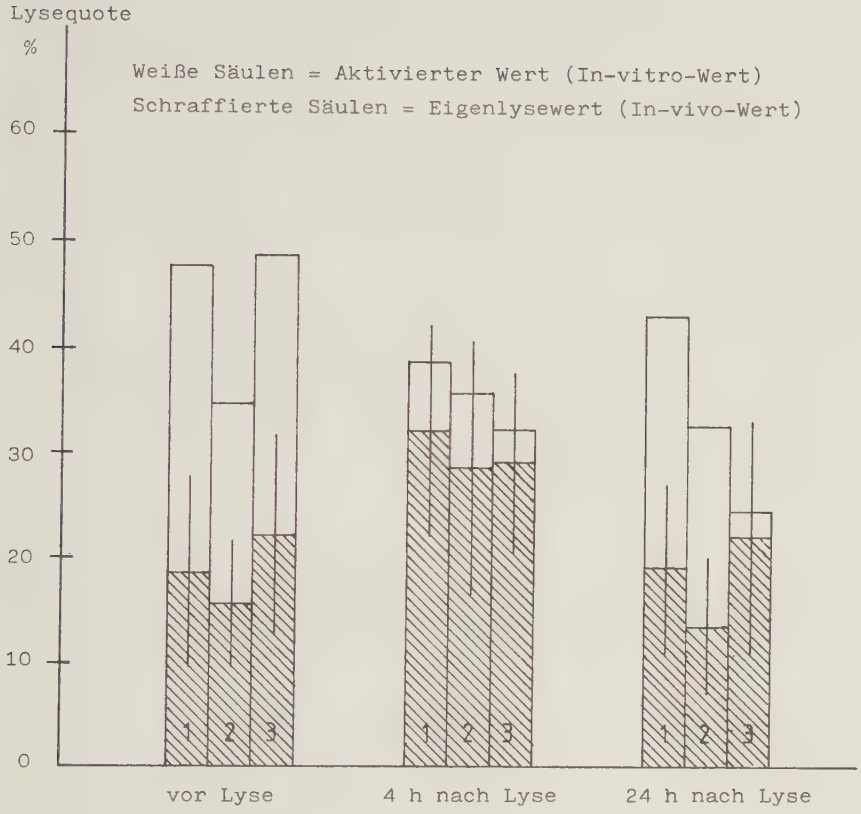


Abbildung 18 : Methodenvergleich, SFPL nach GOOSSENS

1 = Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit Streptokinase
2 = Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit Urokinase
3 = Systemische Lysetherapie mit Streptokinase

Betrachtet man die Plg-Spiegel (Abbildung 19), so fällt die Konzentration bei der Behandlung mit SK nach lokaler bzw. 4 Stunden nach Beginn der systemischen Therapie deutlich ab, bei lokaler Lyse auf 43 %, bei systemischer Lyse auf 28 % des Ausgangswertes. Während aber bei der lokalen niedrig dosierten Lyse nach 24 Stunden eine Erholung des Plg-Spiegels sichtbar wird (68 % des Vor-Lyse-Wertes), bleibt bei systemischer Therapie das niedrige Konzentrationsniveau des 4-Stunden-Wertes erhalten. Auch dies unterstreicht die Annahme, daß hier das fibrinolytische System verbraucht ist.
In der Gruppe mit lokaler UK-Lyse fällt die Plg-Konzentration nur gering auf 81 % des Ausgangswertes ab, obwohl auch hier in der SFPL eine deutliche Aktivierung der Fibrinolyse gemessen wurde. Da aber UK Plg direkt zu Plasmin umwandelt, ist verständlich, daß der Plg-Verbrauch bei der Verwendung von UK geringer ausfällt als mit SK.

Da die medikamentös induzierte Fibrinolyse als Nebeneffekt auch eine in der Regel erwünschte Fibrinogenolyse bewirkt, sinkt der Fibrinogenspiegel im Verlauf einer Lysetherapie. Deshalb wurde in unserer Untersuchung auch die Fibrinogenkonzentration gemessen.
Eine Schwierigkeit bestand für uns darin, eine geeignete Methode zur Fibrinogenbestimmung unter Lysebedingungen zu finden. Die im Gerinnungslabor übliche Methode ist die Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS (13). Da sie aber im Prinzip eine modifizierte Thrombinzeitbestimmung darstellt, kann sie bei einer verlängerten Thrombinzeit, die üblicherweise im Verlauf der Lysetherapie auftritt, nicht angewandt werden, da sie unter diesen Bedingungen zu niedrige Fibrinogenkonzentrationen ergibt. Deshalb ist diese Methode unter fibrinolytischer Therapie nicht geeignet. Von ENGSTLER (18) wurden drei verschiedene Methoden zur Fibrinogenbestimmung bei thrombolytischer Therapie vergleichend untersucht. Danach scheint nur die gravimetrische Methode verwertbare Ergebnisse zu liefern, auch wenn man sagen muß, daß bei geringen Fibrinogenkonzentrationen die Gewinnung des Fibrinnetzes gelegentlich technische Schwierigkeiten bereitete.

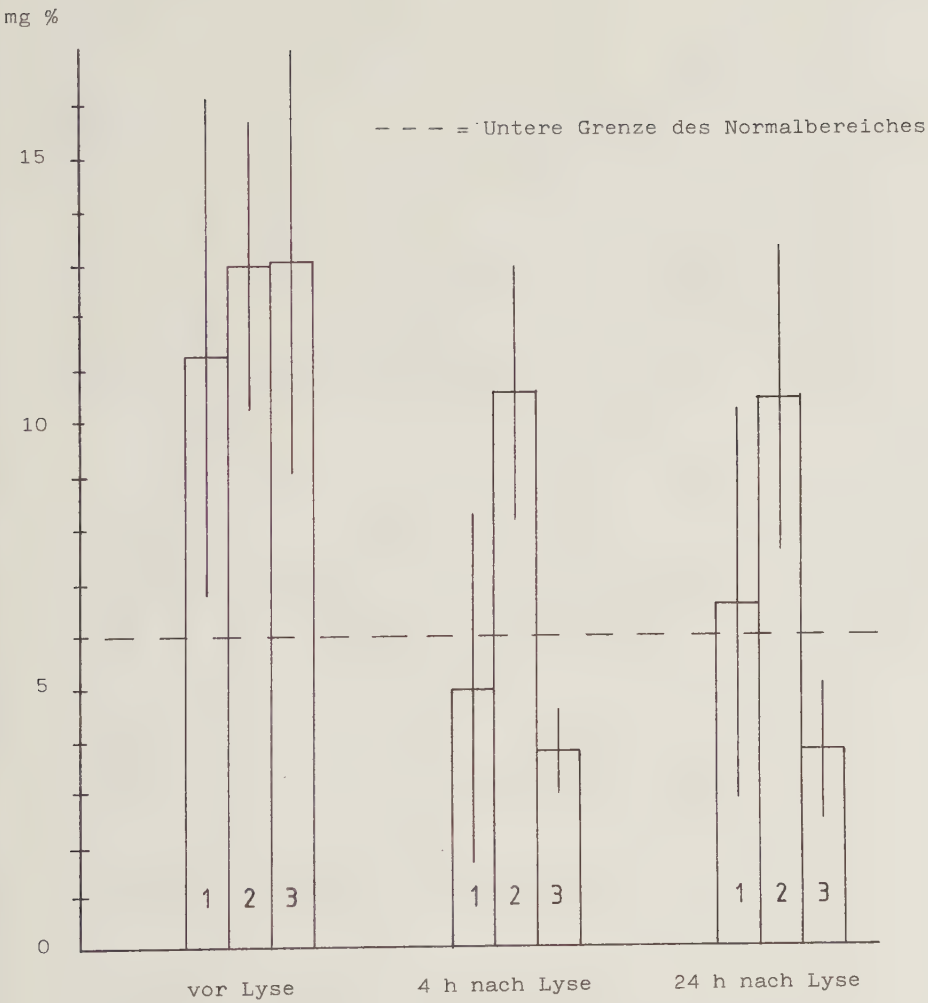


Abbildung 19: Methodenvergleich, Plasminogenkonzentration im Plasma (lasernephelometrisch bestimmt)

1 = Lokale niedrigdosierte Thrombolyse mit Streptokinase
2 = Lokale niedrigdosierte Thrombolyse mit Urokinase
3 = Systemische Lysetherapie mit Streptokinase

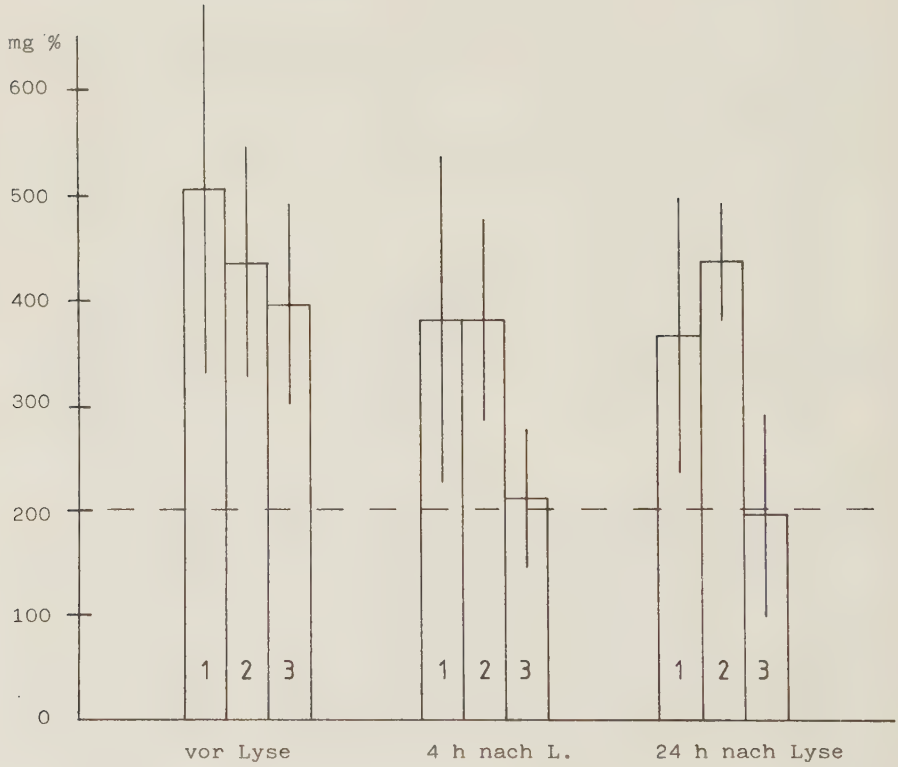


Abbildung 20: Methodenvergleich, Fibrinogenkonzentration, bestimmt mit gravimetrischer Methode

1 = Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit Streptokinase
2 = Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit Urokinase
3 = Systemische Lysetherapie mit Streptokinase
– – – = Untere Grenze des Normalbereiches

Auffällig sind bei dieser Methode die relativ hohen durchschnittlichen Fibrinogenkonzentrationen mit Werten zwischen 400 und 500 mg pro 100 ml Plasma. Wie Abbildung 20 zeigt, sinkt die Konzentration bei systemischer Lyse auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes ab und bleibt auch nach 24 Stunden auf diesem erniedrigten Niveau. In den Gruppen mit lokaler niedrig dosierter Thrombolyse findet sich nach der Behandlung nur ein geringer Konzentrationsabfall, bei SK auf 76 %, bei UK auf 87 % des Ausgangswertes. Während in der Gruppe mit lokaler SK-Lyse auch nach 24 Stunden noch eine geringe Erniedrigung zu messen ist, wird in der Gruppe mit lokaler UK-Lyse der prätherapeutische Wert wieder erreicht. Fibrinogenkonzentrationen unter 100 mg %, bei denen die Blutungsgefahr erheblich angestiegen wäre, wurden in keinem Fall gemessen.

Der wichtigste Parameter für die Überwachung einer fibrinolytischen Therapie ist die Thrombinzeit (PTZ). Sie ist ein Maß für die Menge der antikoagulatorisch wirkenden Fibrin- und Fibrinogenspaltprodunkte, die im Verlauf einer Thrombolyse auftreten. Deshalb ist die PTZ vor allem zu Beginn einer Lysetherapie verlängert (HESS 31). Bei unserer Untersuchung (Abbildung 21) trat eine Verlängerung um das Dreifache bei systemischer Lyse, bei lokaler niedrig dosierter Thrombolyse um das Doppelte auf, gemessen 4 Stunden nach Beginn der systemischen bzw. unmittelbar im Anschluß an die lokale Lyse.Dies deutet darauf hin daß die Fibrinolyse bzw. Fibrinogenolyse bei systemischer Therapie deutlich ausgeprägter ist. Außerdem muß man dabei noch bedenken, daß das Maximum des Auftretens von Spaltprodukten bei systemischer SK-Gabe möglicherweise bereits vor dem 4-Stunden-Wert liegt und der Gipfel der maximalen Aktivität deshalb bereits überschritten ist. Diese Tatsachen und die möglichen Auswirkungen auf die Anwendungsweise und die Dosierung des Thrombolytikums bei systemischer Anwendung müßten an anderer Stelle untersucht werden.
Bei der lokalen Thrombolyse mit UK steigt die PTZ nur unwesentlich an, ohne den Normalbereich zu verlassen. Somit ist das Auftreten größerer Mengen von FSP'n im System ausgeschlossen.

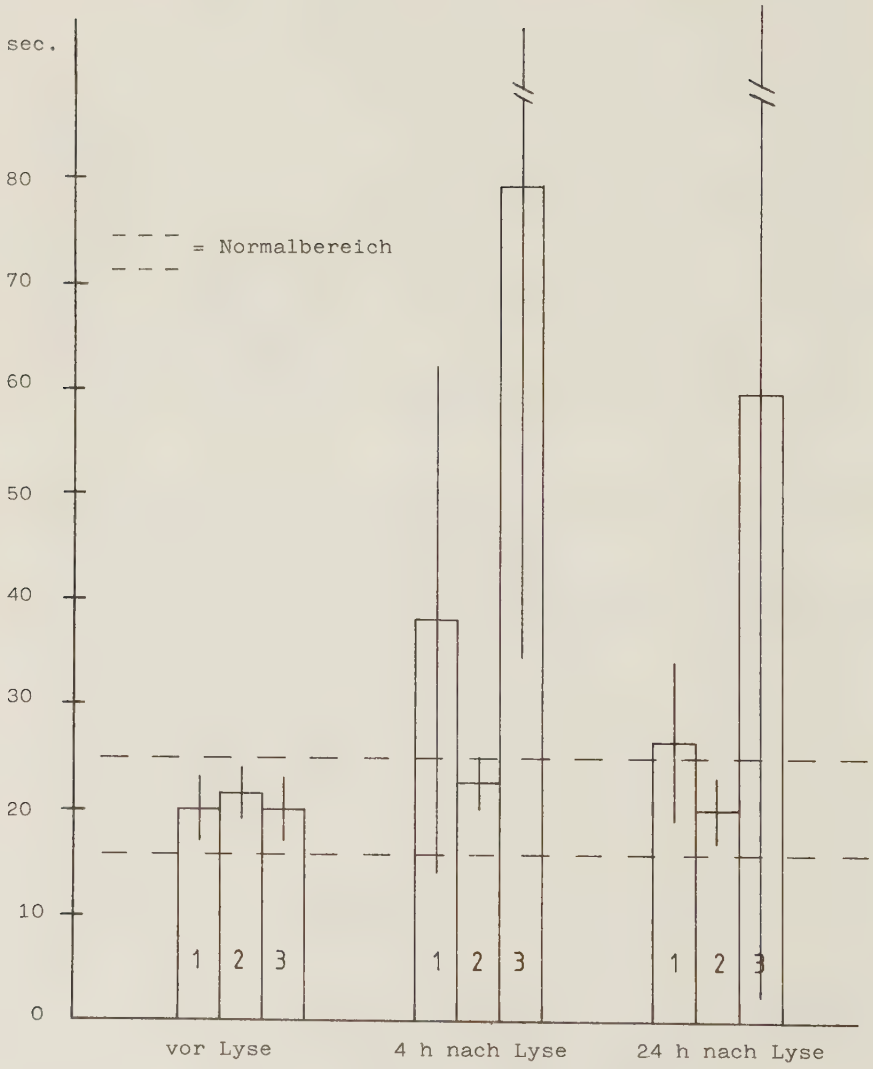


Abbildung 21: Methodenvergleich, Thrombinzeit

1 = Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit Streptokinase
2 = Lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit Urokinase
3 = Systemische Lysetherapie mit Streptokinase

Faßt man den Methodenvergleich zusammen, so zeigt sich, daß die Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolysesystem bei der lokalen niedrigdosierten Thrombolyse deutlich geringer ausfallen, als bei einer systemischen Therapie mit SK, und daß sie sich nach 24 Stunden bereits wieder zu normalisieren beginnen. Dennoch genügt die niedrigere SK-Dosis, das fibrinolytische System, wenn auch nur für weniger als 24 Stunden, maximal zu aktivieren, wie dies an den Ergebnissen der SFPL deutlich wird. Massivere Veränderungen der Hämostase werden, wie die Untersuchungen zeigen, bei der lokalen niedrig dosierten Lyse nicht provoziert.
Deshalb dürfte auch generell das Blutungsrisiko, die häufigste gefährliche Komplikation der thrombolytischen Therapie, bei der niedrig dosierten Behandlung weitaus geringer sein als bei systemischer Anwendung in der üblichen hohen Dosierung. Somit kann auch der Indikationsbereich für eine lokale Lysetherapie viel weiter gesteckt werden, und es können Patientengruppen erfaßt werden, die bisher für eine fibrinolytische Therapie nicht zugänglich waren, wie es auch an der Altersstruktur der Patienten mit lokaler Lyse deutlich wird.

In der Gruppe mit niedrig dosierter Thrombolyse mit UK findet man nur geringe Veränderungen der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter, mit Ausnahme der Fibrinolyseaktivität in der SFPL. Dabei liegt die durchschnittliche UK-Dosis mit 115.000 IU deutlich über der Durchschnittsdosis bei lokaler SK-Lyse mit 80.000 IU. Während der geringe Plg-Abfall zum Teil durch den gegenüber der SK geänderten Aktivierungsmechanismus erklärt werden kann, sprechen die minimalen Veränderungen von PTZ und Fibrinogenkonzentration für ein niedrigeres fibrinolytisches Potential der UK im Vergleich zur SK. Das Ansprechen der SFPL weist auf die Sensibilität dieser Methode hin, was im nächsten Abschnitt (VIII.2) noch verdeutlicht wird.
In der verwendeten UK-Dosierung entsteht nur wenig Plasmin (geringer Plg- und Fibrinogenabfall), und auch FSP treten wohl nicht vermehrt auf, da sonst die PTZ verlängert sein müßte. Einige Autoren, wie TILSNER (73) und ANDRASSY (2), empfehlen sogar bei systemischer Lyse mit UK bei einer Dosierung von 1 Mil-

lion Einheiten täglich eine zusätzliche Heparinisierung, da es unter der Therapie zu keinem meßbaren Anstieg der FSP kommt und eine antikoagulatorische Wirkung nicht gewährleistet ist. Auch HESS (35) fand bei den lokalen Lysen mit UK eine verminderte Wirksamkeit. Nach seiner Meinung müßte die UK-Dosis bei niedrig dosierter Thrombolyse das 5 - 10fache der SK-Dosis betragen, um ähnliche Wirksamkeit zu erzielen. Welche Veränderungen diese Konzentrationen bei den genannten Parametern hervorrufen würden, kann nicht gesagt werden. Da aber die fibrinolytische Wirkung bei der thrombolytischen Therapie eng mit einem Eingreifen in die gesamte Hämostase verknüpft ist, sind wohl ähnliche Ergebnisse wie bei niedrig dosierter Thrombolyse mit SK zu erwarten.

2. Dosisabhängigkeit der Veränderungen

Um die Dosisabhängigkeit der Veränderungen bei den Laborparametern zu untersuchen, wurde die Patientengruppe mit lokaler niedrig dosierter Thrombolyse mit SK entsprechend der verabreichten SK-Gesamtdosis in fünf Untergruppen aufgeteilt:

Gruppe I: 0 - 40.000 IU SK
Gruppe II: 41 - 69.000 IU SK
Gruppe III: 70 - 89.000 IU SK
Gruppe IV: 90 - 110.000 IU SK
Gruppe V: 111 - 210.000 IU SK

Für jede Gruppe wurde berechnet, wie stark sich die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter unmittelbar nach der Lyse gegenüber den Ausgangswerten verändert hatten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 und Abbildung 22 zusammengefaßt. Obwohl wegen der vielen Variablen auf eine exakte statistische Auswertung mit Angabe der Signifikanz verzichtet wurde, scheinen diese Ergebnisse doch zu belegen, daß auch in der vergleichsweise geringen Dosierung (verglichen mit einer systemischen Lysetherapie) eine deutliche Dosisabhängigkeit bezüglich der Hämostase erkennbar wird.
Von den untersuchten Parametern reagiert die SFPL am sensibelsten auf Aktivierung der Fibrinolyse. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen bei lokaler UK-Lysetherapie und mit den

Tabelle 16: Veränderungen der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter bei lokaler Thrombolyse mit SK in Abhängigkeit von der verwendeten SK-Dosis

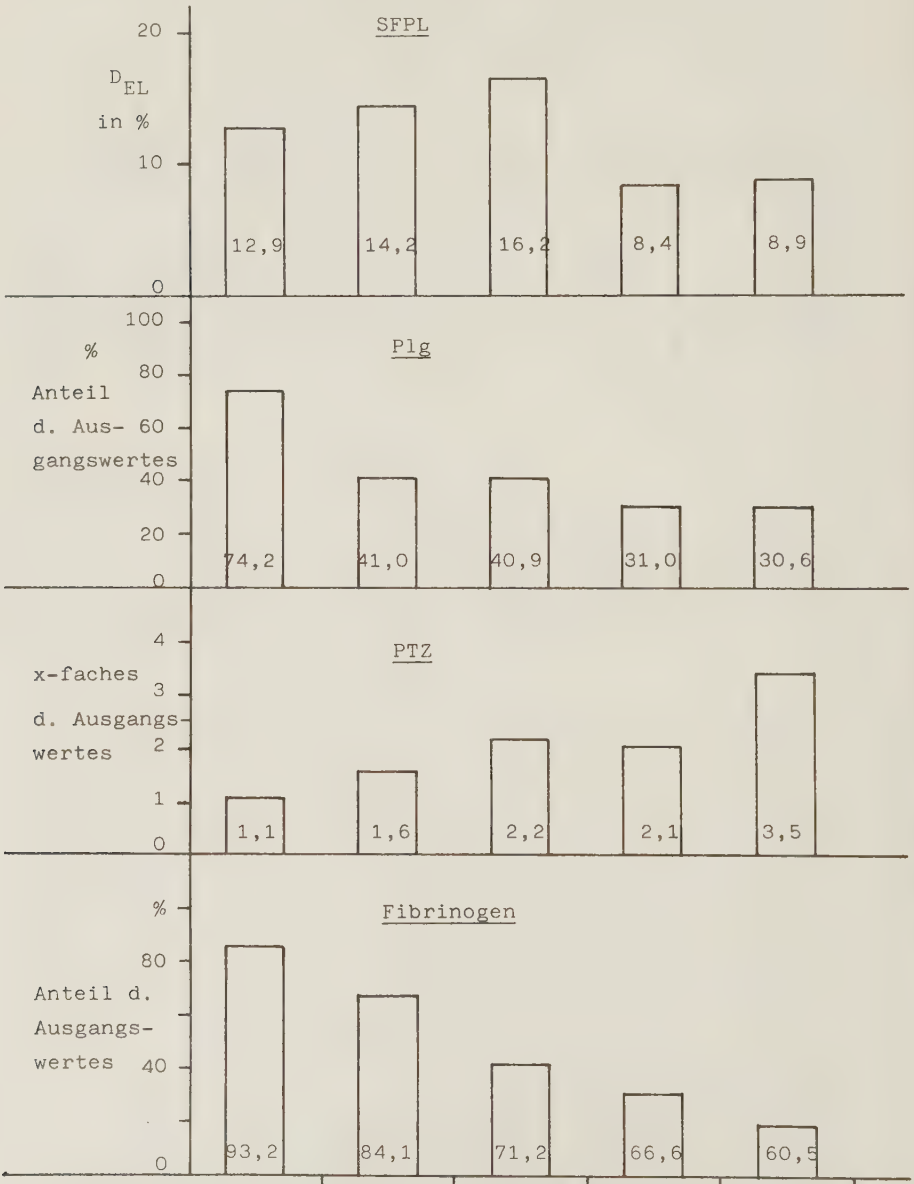
Gruppe SK-Dosis in 10^3 IU	I 0 - 40	II 41 - 69	III 70 - 89	IV 90 - 110	V 111 - 210
Methode					
SFPL					
EL vor	22,4	18,7	17,3	20,9	20,2
EL nach	35,3	32,9	33,5	29,3	29,1
D_{EL}	12,9	14,2	16,2	8,4	8,9
Plg					
vor (v)	13,2	10,0	11,5	10,3	10,8
nach (n)	9,8	4,1	4,7	3,2	3,3
% n/v	74,2 %	41,0 %	40,9 %	31,0 %	30,6 %
PTZ					
vor (v)	19,2	19,1	20,1	20,8	19,3
nach (n)	21,0	30,4	43,3	43,4	67,4
x= n/v	1,1	1,6	2,2	2,1	3,5
Fibrinogen					
vor (v)	514,1	521,5	489,2	455,1	519,6
nach (n)	479,4	438,7	348,1	303,3	314,6
% n/v	93,2 %	84,1 %	71,2 %	66,6 %	60,5 %

von EISELE (17) erhobenen Befunden. Gefolgt wird die SFPL von der Plg-Bestimmung, während PTZ und Fibrinogen vergleichsweise spät Veränderungen aufweisen. Der Rückgang der Aktivitätssteigerung in der SFPL bei höheren SK-Dosen (ab 90.000 IU) erklärt sich aus einer Zunahme der Aktivatorbildung bei gleichzeitig verminderter Plasminbildung. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß eine SK-Dosierung bis 90.000 IU SK bei der lokalen niedrig dosierten Thrombolyse zur Erzielung einer optimalen Plasminämie einer höheren Dosierung vorzuziehen ist.

Legende zu Tabelle 16:

EL = Eigenlysewert
D_{EL} = Differenz der Eigenlysewerte
% n/v= Anteil in % des Ausgangswertes nach Lyse
x= n/v = x-faches des Ausgangswertes nach Lyse
Benennungen: SFPL: Lysequote in %; Plg: Konzentration in mg %
PTZ: in Sekunden; Fibrinogen: Konzentration in mg %

Abbildung 22: Dosisabhängigkeit der Gerinnungsparameter bei niedrig dosierter Thrombolyse mit SK



3. Abhängigkeit vom SKRT

Um die Frage zu klären, ob der SKRT bei annähernd gleichen SK-Dosen einen Einfluß auf die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter besitzt, wurden aus der Gruppe mit lokaler niedrig dosierter Thrombolyse mit SK die Patientenwerte mit einer SK-Gesamtdosis zwischen 60.000 IU und 100.000 IU herausgenommen und in drei Untergruppen mit unterschiedlich hohem SKRT aufgeteilt. Damit man vergleichbare Gruppen erzielte, wurde folgende Einteilung gewählt:

Gruppe I: SKRT 40.000 IU und 80.000 IU
Gruppe II: SKRT 160.000 IU
Gruppe III: SKRT 240.000 IU und mehr

Für jede Gruppe wurde berechnet, wie stark sich die Mittelwerte der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter nach Lyse gegenüber den mittleren Ausgangswerten veränderten. Dabei wurden für die SFPL die Differenz der Eigenlysequoten, für die PTZ das x-fache des Ausgangswertes und für Plg und Fibrinogen der prozentuale Anteil des Nachlysewertes am Ausgangswert angegeben. Tabelle 17 und Abbildung 23 geben einen Überblick über die Ergebnisse.
Danach zeigen SFPL, PTZ und Plg-Konzentration eine deutliche Abhängigkeit vom SKRT, d. h. ein hoher SKRT bzw. ein hoher Antikörperspiegel gegen SK vermindert den Eingriff des Fibrinolytikums auf die Hämostase bei gleicher Dosierung. Da allerdings bei der niedrig dosierte Thrombolyse die SK lokal in den Thrombus infiltriert wird und somit dort hohe SK-Konzentrationen erreicht werden, sollte die endogene Lyse in diesem Fall durch den Antikörper-Titer gegen SK nicht beeinträchtigt werden. Möglicherweise hängt die Stärke des Nachlyseeffektes davon ab, wie lange SK-Moleküle im System zirkulieren, und somit auch vom SKRT. Wenn sich bei den klinischen Untersuchungen zeigt, daß eine lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit SK bei hohem SKRT ebenso erfolgreich ist, wie bei niedrigem SKRT, müßte man die Möglichkeit prüfen, ob sich nicht die Auswirkungen einer lokalen Lyse auf die Hämostase durch vorherige Erhöhung des SK-Antikörperspiegels im Körper noch weiter verringern ließen.
Für die Fibrinogenkonzentration kann eine Abhängigkeit vom SKRT in unserer Untersuchung nicht aufgezeigt werden.

Tabelle 17: Veränderungen der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter bei lokaler Thrombolyse mit SK in Abhängigkeit vom SKRT (SK-Dosis 60.000 IU bis 100.000 IU)

Gruppe SKRT in 10^3 IU	I 40 - 80	II 160	III 240 u. m.
Methode			
SFPL (%)			
EL vor	16,6	22,0	17,1
EL nach	33,3	33,4	25,3
D_{EL}	16,7	11,4	8,2
Plg (mg %)			
vor (v)	10,4	10,3	13,6
nach (n)	3,3	4,0	6,1
% n/v	31,7 %	38,8 %	44,9 %
PTZ (Sekunden)			
vor (v)	20,3	19,7	21,1
nach (n)	59,2	36,4	28,0
x = n/v	2,9	1,8	1,3
Fibrinogen (mg %)			
vor (v)	370,2	568,7	462,3
nach (n)	263,5	392,0	354,6
% n/v	71,2 %	68,9 %	76,7 %

Legende:

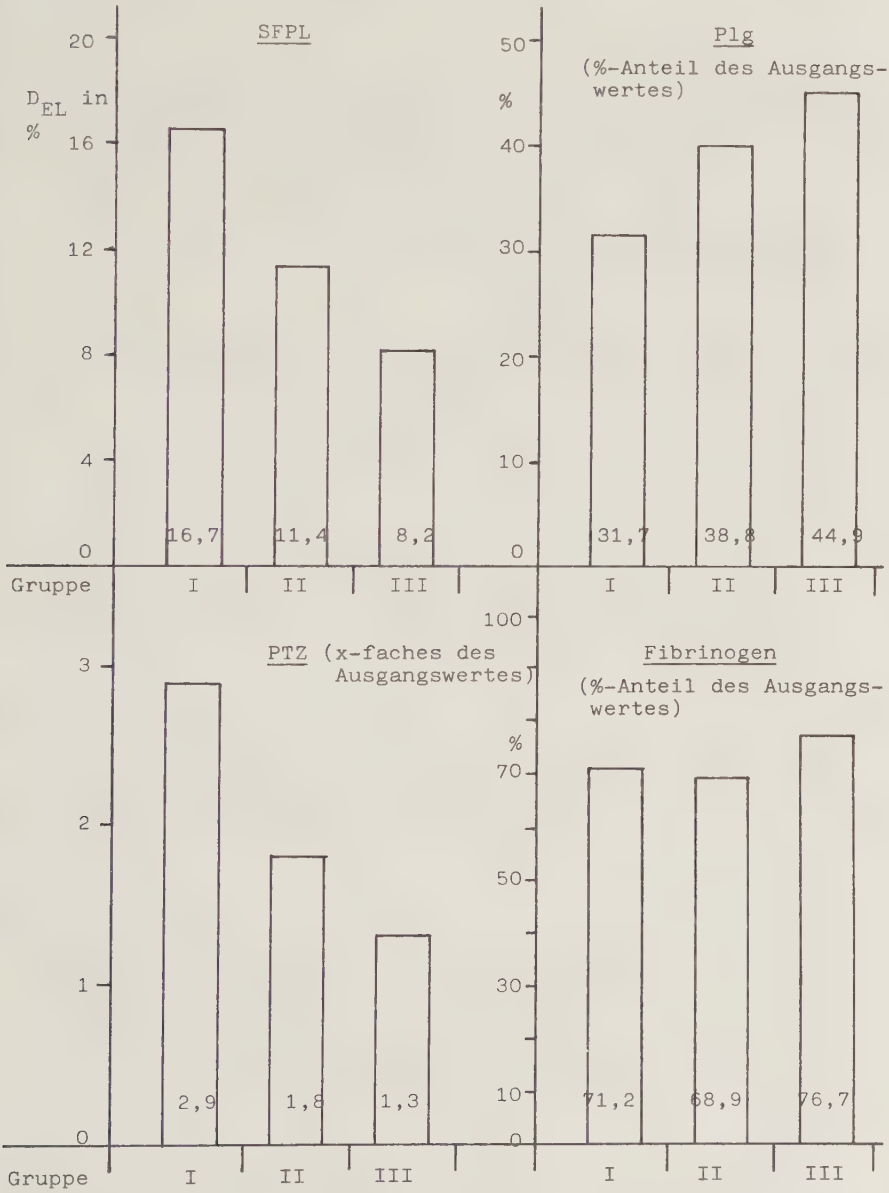
EL = Eigenlysewert

D_{EL} = Differenz der Eigenlysewerte

% n/v = Anteil in % des Ausgangswertes nach Lyse

x = n/v = x-faches des Ausgangswertes nach Lyse

Abbildung 23: Abhängigkeit der Gerinnungsparameter vom SKRT



IX. ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen Februar und Dezember 1980 wurden 85 Patienten mit arteriellen Verschlüssen im ilio-femoro-poplitealen Bereich mit der lokalen niedrig dosierten thrombolytischen Therapie nach HESS (38) behandelt. Von 79 Patienten wurde vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach Behandlung ca. 40 ml abgenommen und danach folgende Parameter bestimmt:

- Streptokinase-Resistenztest,
- Plasmathrombinzeit,
- Fibrinogenkonzentration (gravimetrische Bestimmung),
- Plasminogenkonzentration (lasernephelometrische Bestimmung),
- Standardfibrinpapier-Lysebestimmung nach GOOSSENS,

außerdem:

- Thromboplastinzeit nach QUICK,
- Partielle Thromboplastinzeit,
- Fibrinogenkonzentration (Methode nach CLAUSS und lasernephelometrische Bestimmung).

  Die Ergebnisse der letzten Parameter sind Gegenstand einer anderen Arbeit (ENGSTLER 18).

Von den 79 Patienten wurden 69 mit Streptokinase behandelt mit einer Gesamtdosis zwischen 3.000 IU und 210.000 IU bei einer mittleren Dosierung von 80.000 IU und 10 mit Urokinase mit UK-Dosen zwischen 27.000 IU und 180.000 IU bei einer Durchschnittsdosis von 115.000 IU.

Die Veränderungen der o. g. Parameter wurden erfaßt und mit den Werten einer Gruppe von 13 Patienten verglichen, die im selben Zeitraum wegen peripherer arterieller Verschlüsse bzw. Bein-, Beckenvenenthrombosen eine systemische Lysetherapie mit SK erhielten. Dabei wurde ihnen eine tägliche SK-Gesamtdosis von 1,5 bis 2,5 Millionen Einheiten verabreicht.
Um in etwa vergleichbare Werte zu erhalten, wurden vor der Behandlung, sowie 4 Stunden und 24 Stunden nach Lyseeinleitung jeweils 40 ml Blut entnommen und oben aufgeführte Untersuchungen durchgeführt.

Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Die lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie mit SK verändert das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem des Organismus wesentlich geringer als die systemische Therapie.
   Während bei lokaler Behandlung nach 24 Stunden bereits eine Normalisierung der Parameter beginnt oder eingetreten ist, ist das fibrinolytische System bei systemischer Lysetherapie nahezu erschöpft. Dies wird vor allem sichtbar an den Ergebnissen von SFPL und Plg-Konzentration.
   Massive Eingriffe in die Hämostase traten bei lokaler niedrig dosierter Thrombolyse nicht auf.

2. Die lokale niedrig dosierte Thrombolyse mit UK zeigt in der gewählten Dosierung praktisch keine Auswirkungen auf die Hämostase mit Ausnahme der SFPL, die eine der lokalen SK-Lyse vergleichbare Aktivierung der Fibrinolyse mißt.
   Wie auch klinisch empirisch gewonnene Erfahrungen andeuten, scheint die UK ein deutlich geringeres fibrinolytisches Potential zu besitzen als SK.

3. Bedingt durch die schwächeren Auswirkungen auf die Hämostase kann der Indikationsbereich für eine lokale niedrig dosierte Thrombolyse weiter gesteckt werden als für eine systemische Lyse. Dies wird bestätigt durch den mit 25 % auffallend hohen Anteil an Patienten mit 75 Jahren und mehr bei einem Durchschnittsalter von 67 Jahren der Patienten mit lokaler SK-Lyse.

4. Von den untersuchten Parametern reagiert die SFPL nach GOOSSENS am sensibelsten auf eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems. Dabei zeichnet sich die Methode durch eine hohe Zuverlässigkeit aus, was am VK der Leerwerte mit 6,8 % bei 78 Testansätzen im Verlauf eines halben Jahres deutlich wird.

5. Die Veränderungen der Laborparameter bei lokaler niedrig dosierter Thrombolyse zeigen eine deutliche Abhängigkeit von

der verwendeten SK-Dosis. Dabei scheint ab einer Dosierung von 90.000 IU SK die Aktivator-Komplexbildung gegenüber der Plasminbildung vorzuherrschen. Ob man allerdings deshalb für eine lokale Thrombolyse geringere Dosierungen als 90.000 IU SK empfehlen sollte, muß durch klinische Untersuchungen beantwortet werden.

6. Die Laborparameter zeigen auch, mit Ausnahme der Fibrinogenkonzentration, eine Abhängigkeit von der Höhe des Antistreptokinase-Titers, gemessen mit dem SKRT. Antikörper gegen SK besitzt praktisch jeder Erwachsene in unterschiedlich hoher Konzentration.
   Da aber bei der lokalen niedrig dosierten Thrombolyse das Fibrinolytikum in den Thrombus infiltriert wird (endogene Lyse) und deshalb vor allem im Thrombus hohe Konzentrationen erreicht, dürfte die Höhe des Antistreptokinase-Titers den Lyseerfolg bei dieser Behandlungsart nicht wesentlich beeinflussen. Allerdings scheinen bei hohen Antikörper-Spiegel die Auswirkungen auf die Hämostase geringer auszufallen. Ob dieses Phänomen therapeutisch genützt werden kann, bleibt ebenfalls der Klinik vorbehalten.

Die lokale niedrig dosierte thrombolytische Therapie besitzt neben den technischen Vorteilen (z. B. Infiltration des Fibrinolytikums in den Thrombus mit selektiver Aktivierung der endogenen Lyse, Kombination mit Katheterdilatation bei Reststenosen) und den klinischen (z. B. Verkürzung der Behandlungsdauer, größerer Indikationsbereich) gegenüber der systemischen Lyse auch Vorteile hinsichtlich der Auswirkungen auf die Hämostase. Diese Therapie dürfte deshalb einen festen Platz bei der Behandlung der arteriellen Verschlußkrankheit einnehmen.

X. LITERATURVERZEICHNIS

1) ABDULLA, W., R. FREY, G. WITZKE:
Bluttransfusion und Blutgerinnung.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart - New York 1979.

2) ANDRASSY, K., E. RITZ:
Biochemie und klinische Bedeutung von Urokinase.
Dtsch. Med. Wschr. 24 (103), 1978, 1015 - 1019.

3) ASTRUP, T.:
Fibrinolysis: An Overview. In: Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, Vol. 3 ed. by J.F. Davidson, R.M. Rowan, M.M. Samama and P.C. Desnoyers.
Raven Press, New York 1978.

4) BAUMGARTEN, W.:
Synthetic Antifibrinolytic Agents.
Hematol. Rev. 3 (1972), 231 - 295.

5) BAUMGARTNER, H.R.:
The Role of Blood Flow in Plateled Adhesion, Fibrin Deposition and Formation of Mural Thrombi.
Microvasc. Res. 5 (1973), 167.

6) BAUMGARTNER, H.R.:
Zur Pathogenese der Atherosklerose.
Schweiz. Med. Wschr. 21 (1977), 107, 717 - 722.

7) BEITINGER, B.:
Über die fibrinolytische Aktivität von Humanplasma unter verschiedenen Lagerungsbedingungen, gemessen mit der Standardfibrinpapierfibrinolyse.
Med. Diss. München 1973.

8) BENDITT, E.P., J.M. BENDITT:
Evidence for a Monoclonal Origin of Human Atherosclerotic Plaques.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 70 (1973), 1753.

9) BERNIK, M., H. KWAAN:
Origin of Fibrinolytic Activity in Cultures of the Human Kidney.
J. Lab. clin. Med. 70 (1967), 650.

10) BLATT, W.F., H. SEGAL, J.L. GRAY:
Thromb. Diath. Haemorrhag. 11 (1973), 393.

11) BOLLINGER, A.:
Periphere Zirkulation. In: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag Stuttgart 1975.

12) BOLLINGER, A.:
Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße. In: Hegglin: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Thieme Verlag Stuttgart 1975.

13) CLAUSS, A.:
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens.
Acta haemat. (Basel) 17 (1957), 237 - 246.

14) CROIZAT, P., J. FAVRE-GILLY, J.P. THONVEREZ:
Hémostase et Coagulation, Techniques Usuelles.
St. Mandé 1968.

15) DEUTSCH, E., H. NIESSNER:
Nebenwirkungen der fibrinolytischen Therapie.
I. Med. Universitätsklinik, Wien 1981.

16) DOTTER, Ch.T., M.P. JUDKINS:
Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction.
Circulation, Vol. XXX (1964), 654 - 670.

17) EISELE, G.:
Ein Vergleich verschiedener Fibrinolysenachweismethoden und Untersuchungen zum Einfluß von Natrium-Pentosan-Polysulfat auf die Fibrinolyse.
Med. Diss. München 1983.

18) ENGSTLER, L.:
Med. Diss. München 1983.

19) GAYNOR, E., C. BOUVIER, T.H. SPAET:
Vascular Lesions: Possible Pathogenetic Basis of the Generalized Shwartzman Reaction.
Science 170 (1973), 986.

20) GOOSSENS, N.:
Standardisierte Fibrinolysebestimmung.
Med. Welt 21 (1970), 42, 1816.

21) GOOSSENS, N.:
Halbautomatische Fibrinolysebestimmung mit dem Standard-fibrinpapier.
Vortrag auf der Tagung der DAB in Essen am 25.02.1977.

22) GOOSSENS, N., A. WALCHER:
Paper-Fibrinolysis - A New Quantitative Photometric Fibrinolysis Method.
Proc. of the IX. Congr. of the int. Soc. of Haematol., Vol. II, Sydney 1966.

23) GOTTLOB, R., G. BLÜMEL:
Der Einfluß der vier Thrombenalter auf die Lysierbarkeit mit Streptokinase.
Med. Welt 48 (1968), 2627 - 2643.

24) GROSS, R.:
Distribution of Labeled Streptokinase in Thrombi and in the Whole Body. In: Abstracts XII. d. Kongr. int. Ges. Haemat. Grune u. Stratton, New York 1968, p. 187.

25) HARKER, L.A., S.J. SLITCHER, G.R. SCOTT, R. ROSS:
Homocystinemia: Vascular Injury and Arterial Thrombosis.
New Engl. J. Med. 291 (1974), 537.

26) HARKER, L.A., S.J. SLITCHER:
Studies of Plateled and Fibrinogen Kinetics in Patients with Prostetic heart Valves.
New Engl. J. Med. 283 (1970), 1302.

27) HEBERER, G., W. KÖHLE, H. TSCHERNE:
Chirurgie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1979.

28) HEIMBURGER, N.:
Properites and Role of Antiproteases. Reprint from:
Lung Metabolism. Proteolysis and Antiproteolysis, Biochemical Pharmacology, Handling and Bioactive Substances.
Academic Press New York, San Francisco, London 1975, p. 3.

29) HESS, H.:
New Aspects of the Genesis and Treatment of Arterial Occlusive Disease. Held at: Symposion on Pentoxifylline, Taiwan, 20.03.1977.
Medicine today, Vol. 4, No. 7 Suppl., 1977.

30) HESS, H.:
Wechselwirkungen zwischen Gefäßwand und Blut und ihre Bedeutung für die Entstehung und Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31 (II), 11a (1981), 2032 - 2035.

31) HESS, H.:
Thrombolytische Therapie.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1967.

32) HESS, H.:
Fibrinolytische Differentialtherapie peripherer arterieller Verschlüsse.
Pers. Mitteilungen.

33) HESS, H.:
18 Jahre thrombolytische Therapie mit Streptokinase.
Münch. Med. Wschr. 122 (1980), 48, 1735.

34) HESS, H.:
Therapie akuter und subakuter Ischämischer Syndrome der Akren. In: Messmer, K., B. Fagrell (Hersg.): Mikrozirkulation und arterielle Verschlußkrankheiten.
S.Karger, Basel, München, Paris, London, N. York, Sydney 1981.

35) HESS, H.:
Vortrag vor dem ärztl. Kreisverb. Prien am 23.11.1983.

36) HESS, H., H. FROST:
Argumente für eine einheitliche Pathogenese arterieller Verschlußprozesse.
Verh. Dtsch. ges. Kreislaufforschg. Steinkopff-Verl. 35: 333 (1969).

37) HESS, H., M. MARSHALL, M. MALLASCH:
Zur Pathogenese obliterierender Arteriopathien.
Med. Welt 25 (1974), 27/28, 1180 - 1185.

38) HESS, H., A. MIETASCHK, H. INGRISCH:
Niedrig dosierte thrombolytische Therapie zur Wiederherstellung der Strombahn bei arteriellen Verschlüssen.
Dtsch. Med. Wschr. 105 (1980), 787 - 791.

39) HESS, H., H. MÜLLER-FASSBENDER, H. INGRISCH, A. MIETASCHK:
Verhütung von Wiederverschlüssen nach Rekanalisation obliterierter Arterien mit der Kathetermethode.
Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978), 50, 1994 - 1997.

40) JAENECKE, J.:
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie.
2. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart 1976.

41) KARGES, H.E., H. SCHWINN, U. BECKER, N. HEIMBURGER:
Großer Gerinnungsstatus.
Behringwerke AG, Frankfurt/Main.

42) KLINE, D.L., L.B. FISMAN:
Proactivator Function of Human Plasminogen as Shown by Lysine Esterase Assay.

43) KOLLER, F.:
Zur Physiologie der Fibrinolyse.
Schweiz. Med. Wschr. 44 (1960), 123.

44) LAMBERT, J., P.J. LAMBERT:
Untoward Hemodynamic Effects of Intraatrial Injections of Vasodilatator Drugs on the Muscle Circulation in the Dog Hind Limb with Experimental Arterial Occlusion.
Angiology 18 (1967), 415.

45) MACFARLANE, R., J. PILLING:
Fibrinolytic Activity in Normal Urine.
Nature (Lond.) 159 (1947), 779.

46) MARKWARDT, F.:
Grundlagen und Grenzen der Anendung von proteaseinhibitoren als Antifibrinolytika. Sonderdruck aus "Folia Haematologica".
Akad. Verlagsges. Geest u. Protig, Leipzig 1967.

47) MARKWARDT, F:
Synthetic Inhibitors of Fibrinolysis.
Handb. der experiment. Pharmakol., Bd. 46 (1978), 511 - 578.

48) MARTIN, M.:
Studies on Activator Formation in Human Plasma with Streptokinase.
I. Experimental Studies.
Thromb. Diath. haemorrh. 30 (1973), 381.
II. Quantitative Activator and Plasminogen Measurements during Contiuouse and Intermittent Streptokinase Infusion.
Thromb. Diath. haemorrh. 30 (1973), 393.

49) MARTIN; M., W. SCHOOP, E. ZEITLER:
Thrombolyse bei chronischer Arteriopathie. In: Akt. Probleme in der Angiologie, 8, Verl. H. Huber, Bern 1970.

50) MCKAY, D., G. MÜLLER-BERGHAUS:
Therapeutic Implikations of Desseminated Intravascular Coagulation.
Amer. J. Cardiol. 20 (1967), 392.

51) MONCADA, S.R., R. KORBUT:
Dipyridamol and Other Phophodiesterase Inhibitors Act as Antithrombotic Agents by Potentiating Endogenous Prostacyclin.
Lancet 1978/I., 1286.

52) MÜLLER-FASSBENDER, H., H. HESS:
Percutaneous TransluminalRecanalisation combined with Fibrinolysis. In: E. Zeitler, W. Schoop, A. Grüntzig (Hersg.): Percutaneous Vascular Recanalisation.
Springer Verl. Berlin - Heidelberg - New York 1978.

53) MÜLLERTZ, S.:
Chemistry of Fibrinolysis; Theories of Plasminogen Activation.
Thromb. Diath. haemorrh. Suppl. 1 ad Vol. VI, 142 (1960).

54) RASCHE, H., V. HIEMEYER:
Theoretische und experimentelle Gesichtspunkte zur thrombolytischen Therapie mit Streptokinase. In: F.A. Pezold (Hersg.): Fibrinolysetherapie heute.
Schattauer Verl. Stuttgart - New York 1970, pp. 3 - 21.

55) RATH, H.:
Untersuchungen über behandlungsspezifische Nebenwirkungen von Clofibrat und einer kombination vob Clofibrat und Orotsäure auf das gerinnungs- und Fibrinolysesystem und über eine Modifikation der Standardpapierfibrinolyse nach Goossens.
Med. Diss. München 1977.

56) RENTROP, P., H. BLANKE, H. KÖSTERING; K.R. KARSCH:
Intrakoronare Streptokinaseapplikation bei akutem Infarkt und instabiler Angina pectoris.
Dtsch. Med. Wschr. 105 (1980), 7, 221 - 228.

57) RENTROP, P., H. BLANKE, V. Wiegand, K.R. KARSCH:
Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern.
Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979), 40, 1401 - 1405.

58) RENTROP, P., H. BLANKE, K.R. KARSCH, V. WIEGAND e.a.:
Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch transluminale Rekanalisation und intrakoronare Streptokinase-Applikation.
Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979), 41, 1438 - 1442.

59) ROSS, R., J.A. GLOMSET:
The Pathogenesis of Atherosclerosis.
New Engl. J. Med. 295 (1976), 7, 369 - 377 u. 420 - 425.

60) ROSS, R., L. HARKER:
Hyperlipidemia and Atherosclerosis: Chronic Hyperlipidemia Initiates and Maintains Lesions by Endothelial Cell Desquamation and Lipid Accumulation.
Science 170 (1970), 986.

61) ROSS, R., J.A. GLOMSET, B. KRAIYA, L. HARKER:
A Plateled-dependent Serum Factor That Stimulates the Proliferation of Arterial Smooth Muscle Cells in Vitro.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 71 (1977), 717.

62) SAMAMA, M., L. MANET:
Techniques d'Exploration de l'Hémostase et de la Coagulation.
Paris 1962.

63) SCHMUTZLER, R., F. HECKNER e.a.:
Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes.
Dtsch. Med. Wschr. 91 (1966), 13, 581 - 587.

64) SCHWICK, H.G., N. HEIMBURGER:
Biochemie der Fibrinolyse. In: Hiemeyer, V.: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1969, pp. 9 - 26.

65) SERFLING, H.J., K.L. SCHOBER, W. SCHMITT:
Spezielle Chirurgie.
Joh. Ambros. Barth Verlag, Leipzig 1978.

66) SHARMA, G.V.R.K., G. CELLA, A.F. PARISI, A. SASAHARA:
Thrombolytic Therapie.
New Engl. J. Med. 306 (1982), 21, 1268 - 1276.

67) SHERRY, S.:
The Fibrinolytic Activity of Streptokinase Activated Plasmin.
J. Clin. Invest. 33 (1954), 1054.

68) SIEBER, A.:
Plasmaproteinbestimmung durch laser-Nephelometrie:
Laborpraxis.
Laboratoriumsblätter 27 (1977), 109.

69) SOBEL, G., S. MOHLER, N. JONES, A. DOWDY, M. GUEST:
Urokinase, an Activator of Plasma Profibrinolysin Extracted from Urine.
Amer. J. Physiol. 171 (1952), 768.

70) SPECKER, H.:
Med. Diss. München 1982.

71) STAMM, H.:
Einführung in die Klinik der Fibrinolyse.
Karger Verlag, Basel 1962, pp. 1 - 103.

72) THYM, W.:
Zur Vereinfachung und Beschleunigung des Analysenganges der Standardfibrinpapier-Lysebestimmung.
Med. Diss. München 1979.

73) TILSNER, V., W. GREUL:
Thrombolytische Therapie mit Urokinase.
Münch. Med. Wschr. 117 (1975), 20, 865 - 868.

74) VINAZZER, H.:
Gerinnungsstörungen in der Praxis.
G. Fischer Verlag, Stuttgart 1972, pp. 18 - 20, 80 ff.

75) WITT, J.:
Biochemie der Blutgerinnung und Fibrinolyse.
Verlag Chemie, Weinheim 1975, pp. 103 - 120.

L E B E N S L A U F

Am 17. Oktober 1956 wurde ich als einziges Kind des kaufmännischen Angestellten Ludwig Gegenfurtner und seiner Ehefrau Genoveva, geb. Kistler, in München geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Volksschule in München-Trudering, von 1967 bis 1976 das Wilhelmsgymnasium in München, wo ich 1976 das Abitur ablegte.

Vom 01.07.1976 bis 30.04.1977 leistete ich zehn Monate meines Grundwehrdienstes als Sanitätssoldat bei der Bundeswehr ab.

Mit dem Sommersemester 1977 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München das Studium der Humanmedizin.
Hier legte ich 1979 die ärztliche Vorprüfung, 1980 den ersten, 1982 den zweiten und im Frühjahr 1983 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.
Im April 1983 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 04.07.1983 bis 02.12.1983 leistete ich den Rest meines Grundwehrdienstes als Stabsarzt in Traunstein ab.

Die Arbeiten im Gerinnungslabor der Medizinischen Poliklinik München zu dieser Dissertation wurden zwischen Frühjahr 1980 und Frühjahr 1981 durchgeführt.